

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U N° 3

Contribution
à l'Etude toxicologique
expérimentale du Manganèse

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le Février 1938

PAR

ADAMANTIOS C. LEMOS

JURY { MM. FAÛRE, *Président.*
GORIS, *Professeur.*
FLEURY, *Maitre de Conférences.*

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, PARIS (V^e)
1938

FACULTÉ DE MÉDECINE
PARIS

Contribution
à l'Étude toxicologique
expérimentale du Manganèse

THÈSE

Présentée à l'Université de Paris

ADAMANTIOS C. LEMOS

ADAMANTIOS C. LEMOS
1900, rue de la Harpe, 175

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U N° 3

Contribution
à l'Etude toxicologique
expérimentale du Manganèse

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le Février 1938

PAR

ADAMANTIOS C. LEMOS

JURY { MM. FABRE, *Président.*
GORIS, *Professeur.*
FLEURY, *Maître de Conférences.*

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, PARIS (Ve)

1938

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.

P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I. Membre de l'Institut.

P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I. Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
PICON, ☉ I.	Physique.
MASCRÉ, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I., membres de l'Institut
GUERBET, ✱, ☉ I. PERROT, C. ✱, ☉ I, COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.,
BOUGAULT, O. ✱, ☉ I. et TASSILY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. BACH, ☉ I.	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDEL ☉ I.	Minéralogie et Législation et Déontologie pharmaceutiques.
RÉGNIER, ☉ I.	Parasitologie.
CHARONNAT ☉ I.	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT.	Pharmacie galénique et biologie végétale.



CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. X.	Travaux pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
X.	Travaux pratiques de 2 ^o et 3 ^o année.	Chimie analytique.
X.		Micrographie.
X.		Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.		Microbiologie.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A.

A MON PERE ET A MA MERE

Je dédie ce travail.

A M. LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Professeur de Toxicologie à l'Institut d'Hygiène Industrielle
et de Médecine du Travail de la Faculté de Médecine de Paris,
Pharmacien en chef du groupe hospitalier
Necker-Enfants-Malades,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Hommage de respectueuse gratitude.

A M. LE PROFESSEUR A. GORIS.

Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie
de Paris

Membre de l'Académie de Médecine,
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,

Hommage respectueux.

A M. LE PROFESSEUR FLEURY.

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Pharmacien en chef des Asiles de la Seine ..

Hommage respectueux.

A M. PAUL CHERAMY.

Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Pharmacien en chef de l'Hôpital Boucicaut,

En témoignage de ma plus vive gratitude et mon
plus profond respect.

A M. LE PROFESSEUR EM. EMMANUEL.

Membre de l'Académie Hélienne,
Doyen de la Faculté de Sciences Naturelles d'Athènes,
Recteur de l'Ecole des Sciences Economiques et Commerciales.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A M. A. SALMON.

Docteur en Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Administrateur de la Coopération Pharmaceutique Française.

Hommage de profonde reconnaissance et de respectueux attachement.

INTRODUCTION

Monsieur le Professeur RENE FABRE, en nous proposant comme sujet de travail l'étude toxicologique du manganèse, nous a permis d'apporter une modeste contribution à une branche de Toxicologie qui tend à prendre de plus en plus d'importance : la Toxicologie industrielle.

A un esprit non averti, l'étude toxicologique des dérivés du manganèse peut paraître d'un intérêt secondaire au point de vue de la Toxicologie criminelle ou accidentelle.

Mais il n'en est pas de même pour la Toxicologie Industrielle, où le manganèse et ses dérivés ont une importance beaucoup plus grande.

Les quantités de manganèse employées dans l'industrie sont de plus en plus considérables à tel point que la production minière peut à peine suffire aux besoins de la sidérurgie, laquelle absorbe les 9/10 du minerai extrait, le reste étant utilisé par les industries de la verrerie, de la peinture, etc...

Dans notre étude nous nous sommes attaché à suivre le sort du manganèse dans l'organisme et à essayer en expérimentant sur les animaux d'expliquer le mécanisme des accidents et des lésions constatés chez l'homme.

Notre travail comporte d'abord une partie analytique. Nous avons, en collaboration avec Monsieur CHERAMY, réussi à mettre au point une technique spécialement adaptée au dosage du manganèse dans les produits biologiques. Sa grande sensibilité permet de doser avec précision le manganèse contenu dans les tissus. Comme procédé de destruction des matières organiques nous avons adopté la méthode nitrosulfo-perchlorique de KAHANE qui s'est montrée parfaitement adaptée aux recherches que nous poursuivions.

En possession d'une technique précise et sensible de dosage, nous avons effectué des expériences sur les animaux en utilisant divers composés du manganèse. Nous avons étudié la localisation du métal, les lésions qu'il provoquait et ses voies d'élimination.

Nous exprimons nos vifs remerciements à M. le Professeur RENE FABRE, Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie et à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail de la Faculté de Médecine de Paris, pour l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver dans son laboratoire. Nous tenons à lui témoigner notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours montrée et pour les conseils avisés qu'il nous a donnés et qui nous ont permis de mener à bien ce travail. Nous le remercions sincèrement d'avoir considéré nos recherches comme suffisantes pour constituer notre Thèse de Doctorat en Pharmacie et nous le prions d'agréer l'expression de nos sentiments respectueux de vive reconnaissance.

M. PAUL CHERAMY, Assistant de la Chaire de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie, a bien voulu nous aider de ses conseils au cours de ces recherches, en grande partie effectuées sous sa direction dans son laboratoire de l'Hôpital Boucicaut, qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements sincères et l'assurance de nos sentiments dévoués.

M. E. KAHANE, Chef des Travaux Pratiques de Toxicologie d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail de la Faculté de Médecine de Paris, nous a aidé de ses conseils. Nous lui en sommes vivement reconnaissant et le prions d'accepter nos remerciements sincères.

A notre ami GEORGES TSATSAS, Assistant au laboratoire de Pharmacie Chimique d'Athènes, pharmacien, nous adressons nos bien vifs remerciements pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de notre travail et nous l'assurons de notre sympathie reconnaissante.

Nous assurons de notre bon souvenir nos camarades, internes de Boucicaut : Mlle BOINOT, MM. LAVAGNE, CHARLES, COLLARD, BOCQUET, ROULLET, avec qui nous avons entretenu, durant notre séjour à l'hôpital, les relations les plus cordiales.

Notre travail comporte les chapitres suivants :

CHAPITRE I. — Généralités sur le manganèse et ses composés.
— Emplois industriels.

CHAPITRE II. — Historique de la Toxicologie du manganèse.
— Hygiène Industrielle et législation.

CHAPITRE III. — Méthodes de dosage du manganèse.

CHAPITRE IV. — Technique proposée pour le dosage du manganèse dans les produits biologiques.

CHAPITRE V. — Application de la technique au dosage du manganèse dans le sang, dans divers organes d'animaux normaux.

CHAPITRE VI. — Expérimentation sur l'animal :

- a) Intoxication par le chlorure de manganèse
 - 1° par voie buccale ;
 - 2° par injection sous cutanée.
- b) Intoxication par le sulfate de manganèse
 - 1° par voie buccale ;
 - 2° par injection sous cutanée.
- c) Intoxication par le permanganate de potassium.
 - 1° par injection intramusculaire ;
 - 2° Etude de cas d'absorption de permanganate par voie buccale chez l'homme.
- d) Intoxication par le bioxyde de manganèse
 - 1° par voie buccale (en poudre en suspension huileuse) ;
 - 2° par inhalation.

CHAPITRE VII. — Recherches hématologiques.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LE MANGANESE ET SES COMPOSES

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LE MANGANESE ET SES COMPOSES

EMPLOIS INDUSTRIELS

PROPRIÉTÉS

Le manganèse ($Mn = 54,93$) est un métal gris brillant, dur, cassant, fragile, de poids spécifique 7,5, difficilement fusible (vers $1900^{\circ}C$), s'oxydant facilement à l'air, soluble dans les acides. En poudre fine, il décompose l'eau bouillante.

Le manganèse ne se rencontre pas dans la nature à l'état libre, mais ses minerais sont extrêmement nombreux. Ce sont surtout des oxydes, parmi lesquels le plus abondant, le plus important et le plus utilisé est le bioxyde de manganèse (O_2Mn), ou pyrolusite, qui se présente en masse compacte, à structure cristalline, de couleur noirâtre, dont la poudre est noire, et qui contient de 30 à 90 p. 100 de manganèse, selon le degré de pureté.

Les autres minerais sont :

La braunite (O_3Mn_2) ;

La hausmanite (O_4Mn_3) ;

La rhodocrosite ou spath manganoux (CO_3Mn) ;

La franklinite (oxyde mixte de $Mn + Fe + Zn$) ;

Le psilomelane (peroxyde et oxyde manganoux), etc...

Les principaux gisements de minerai se trouvent en Europe, surtout en Russie (Caucase), en France et en Allemagne. Il en existe aussi en Amérique, surtout au Brésil, au Chili et au Japon.

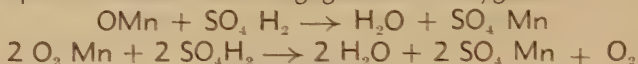
PROPRIETES DU MANGANESE ET DE SES COMPOSES

Le manganèse forme les oxydes suivants :



En dissolvant à froid ces oxydes dans l'acide chlorhydrique, tous — sauf l'oxyde manganoux — donnent une coloration vert brunâtre foncée, due à des chlorures, où le manganèse est trivalent ou tétravalent. Si l'on chauffe, en diluant légèrement, il se dégage du chlore et la solution renferme alors le cation Mn^{++} divalent est à peu près incolore.

Tous les oxydes de manganèse se dissolvent à chaud dans l'acide sulfurique concentré avec dégagement d'oxygène et formation de cation manganèse. Une exception a lieu pour l'oxyde manganoux (MnO) qui se dissout sans dégagement d'oxygène.



A l'ébullition, l'action de l'acide nitrique ou de l'acide sulfurique étendus sur les oxydes supérieurs, $\text{O}_2 \text{Mn}$, $\text{O}_3 \text{Mn}_2$ et $\text{O}_4 \text{Mn}_3$ est très intéressante. Le bioxyde $\text{O}_2 \text{Mn}$ n'est pas du tout attaqué par les acides étendus, le sesquioxyde $\text{O}_3 \text{Mn}_2$ abandonne la moitié de son manganèse à l'état de cation, tandis que l'autre moitié reste insoluble à l'état d'hydrate d'oxyde de manganèse brun.

CATION MANGANEUX

Les sels manganoux II à l'état cristallin sont légèrement colorés en rose ; à l'état anhydre ils sont plus souvent blancs ; seul le sulfure est coloré.

Le cation manganèse II Mn^{++} est incolore ; la coloration rose des solutions est due aux molécules non dissociées.

Caractère analytique des cations manganèse II .

Les principales réactions des sels manganoux sont les suivantes :

1°. — Anion oxhydyle.

a) La potasse ou la soude précipitent l'hydroxyde manganoux blanc.



à l'air il devient rapidement brun par suite de la formation de manganites manganoux.

b) **L'ammoniaque** précipite dans les solutions neutres, exemptes de cations NH_4^+ , l'hydroxyde blanc, mais la réaction est incomplète

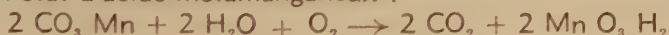


Si on fait la réaction en présence d'une quantité suffisante de chlorure d'ammonium l'ammoniaque ne donne aucun précipité.

2° — **Les carbonates alcalins**, précipitent du carbonate de manganèse II blanc.



qui par une ébullition prolongée au contact de l'air, passe partiellement à l'état d'acide métamanganeux :



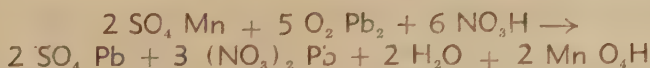
3°. — **Le carbonate d'ammonium** précipite même en présence des sels ammoniacaux du carbonate blanc (différence avec le magnésium).

4°. — **Le sulfure d'ammonium** donne un précipité de sulfure manganoux hydraté d'une couleur rose chair :



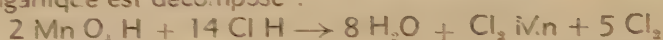
par ébullition avec un grand excès de sulfure d'ammonium, il est transformé en sulfure de manganèse vert, moins riche en eau, de formule $3 \text{Mn S}, \text{H}_2\text{O}$.

5°. — **Bioxyde de plomb et acide nitrique concentré.** — Si l'on traite une solution, qui contient seulement des traces de manganèse par le bioxyde de plomb et l'acide nitrique concentré, qu'on fasse bouillir et qu'on étende d'eau, la solution, lorsque l'excès de bioxyde de plomb est tombé au fond, apparaît nettement rouge violacé par suite de la formation d'**acide permanganique** (anions Mn O_4^-).



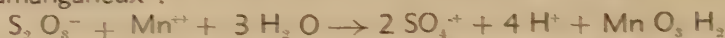
C'est une réaction très sensible qui n'a pas lieu en présence de

beaucoup d'acide chlorhydrique ou de chlorures parce que l'acide permanganique est décomposé :



6) **Anion persulfurique** $\text{S}_2 \text{ O}_8^{--}$ (persulfate d'ammonium ou de potassium).

Si l'on chauffe une solution de cation manganèse II, légèrement additionnée d'acide sulfurique ou nitrique, avec du persulfate d'ammonium, tout le manganèse précipite peu à peu à l'état d'acide métamanganeux :



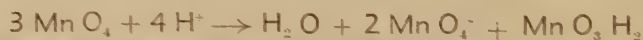
Mais lorsqu'on ajoute à la solution une trace de cation Ag^+ (nitrate d'argent) qui agit comme catalyseur, la solution devient rouge en présence de petites quantités de cation Mn^{++} par suite de formation d'anions permanganiques Mn O_4^{--} :



ANIONS MANGANIQUES ET PERMANGANIQUES

L'acide manganique $\text{Mn O}_3 \text{ H}_2$ n'a pas été obtenu à l'état libre, car l'anion manganique Mn O_3^- est instable en présence de cation H^+ .

Lorsqu'on acidule la masse fondue verte de manganate alcalin, il se produit la réaction suivante :

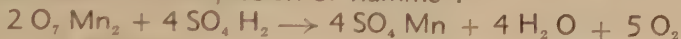


une partie de l'anion manganique oxyde, une autre partie de celui-ci a l'état d'anion permanganique pendant que la partie oxydante est réduite en acide manganeux. Cette transformation s'effectue même en laissant simplement la solution verte au contact de l'air ; le gaz carbonique de l'air, en se dissolvant dans l'eau, donne suffisamment de cation hydrogène.

Cependant la réaction est beaucoup plus rapide, comme le veut la loi d'action de masse, par l'addition d'une goutte d'un acide fort.

L'acide permanganique $\text{Mn O}_4 \text{ H}$ quoique plus stable que l'acide manganique est connu seulement en solution aqueuse ; par contre son anhydride $\text{O}_7 \text{ Mn}_2$ a été isolé. Si l'on ajoute de l'acide sulfurique concentré à une solution maintenue froide d'un permanganate il se

sépare des gouttes huileuses brun rougeâtre d'anhydride permanganique qui, chauffées (il suffit pour cela de la chaleur de la réaction), se décomposent avec explosion et flamme :



Les sels de l'acide permanganique, les permanganates sont solubles dans l'eau en donnant une coloration rouge violet. En chauffant le permanganate solide à 240°C ., il se dégage de l'oxygène et il reste un résidu de bioxyde de manganèse IV et de manganate de potassium :



OXYDATION PAR L'ANION PERMANGANIQUE

Suivant que l'oxydation se passe en solution acide ou alcaline, l'anion permanganique MnO_4^- est réduit à l'état de cation manganèse Mn^{++} , ou en bioxyde de manganèse $\text{O}_2 \text{Mn}$.

L'OXYDATION EN SOLUTION ACIDE a lieu suivant le schéma



avec libération de cinq charges positives ; mais il est nécessaire d'ajouter une quantité suffisante d'acide pour dissoudre les oxydes formés.

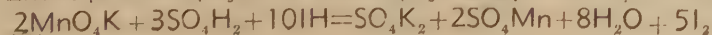
Dans L'OXYDATION EN SOLUTION ALCALINE, l'anion permanganique est réduit seulement à l'état de bioxyde de manganèse-IV



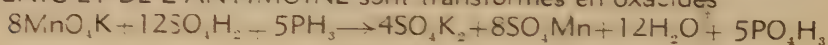
Ici nous avons une libération de seulement trois charges positives.

OXYDATIONS EN SOLUTION ACIDE

a) Les anions chlore, brome et iode sont transformés en corps simples ; les premiers à chaud, le dernier à froid.

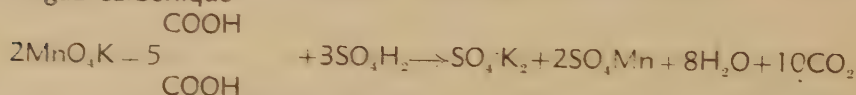


b) LES COMPOSES HYDROGENES DU PHOSPHORE, DE L'ARSENIC ET DE L'ANTIMOINE sont transformés en oxacides

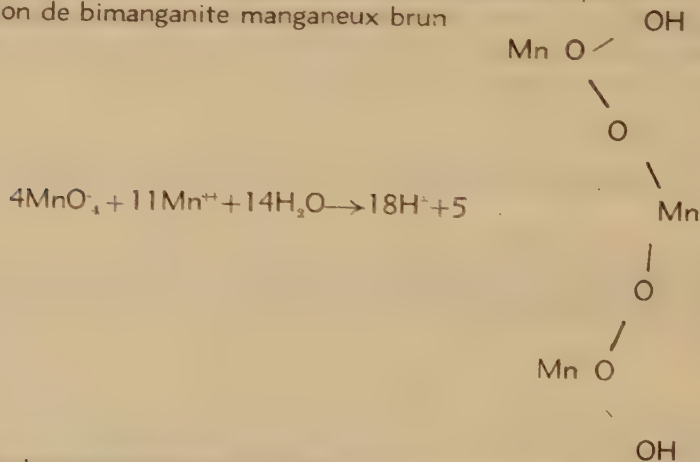


c) L'ACIDE SULFUREUX décolore aussi la solution acide de permanganate de potassium en donnant de l'acide sulfurique et de l'acide dithionique.

d) L'ACIDE OXALIQUE à chaud est complètement transformé en gaz carbonique

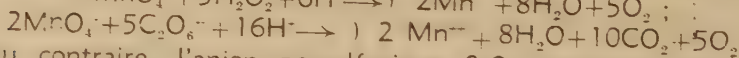
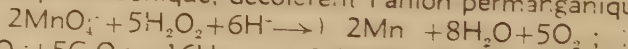


Dans toutes les réactions mentionnées ci-dessus on doit employer un grand excès d'acide, pour éviter le trouble par suite de la formation de bimanganite manganeeux brun



pour d'autres concentrations et d'autres températures, il peut se former d'autres manganites.

e) L'EAU OXYGENEE, les peroxydes alcalins et alcalino-terreux, l'anion percarbonique, décolorent l'anion permanganique



Au contraire, l'anion persulfurique $\text{S}_2\text{O}_8^{--}$ bien qu'analogue à l'anion percarbonique ne décolore pas l'anion permanganique.

OXYDATIONS EN SOLUTION ALCALINE

a) Plusieurs substances organiques sont peroxydées par les permanganates avec précipitation de bioxyde de manganèse. C'est le cas pour les formiates qui passent à l'état de carbonates ; l'alcool éthylique, à l'état de l'aldéhyde et d'acétate ; la cellulose principalement à l'état d'oxalate, etc..., c'est la raison pour laquelle on ne doit pas filtrer une solution de permanganate de potassium sur du papier.

Nous aurons dans notre travail l'occasion d'appliquer un certain nombre de ces réactions.

En particulier, pour le dosage du manganèse dans la solution étalon nous ferons la précipitation à l'état de carbonate.

La production de MnO_4K aux dépens de manganèse est à la base de plusieurs méthodes de caractérisation et de dosage de ce métal. Nous l'avons utilisée dans la technique que nous proposons. . .

L'action oxydante du permanganate, en milieu neutre ou acide, sur les chlorures, l'acide arsénieux, l'acide oxalique, les matières organiques a trouvé diverses applications dans notre travail.

EMPLOIS INDUSTRIELS

Le minerai extrait soit au pic, soit à la mine, est débarrassé de ses impuretés et ensuite trié, broyé, tamisé, lavé et séché.

On obtient aujourd'hui le métal pur par le procédé Goldschmidt, en partant de la pyrolusite calcinée, ou, au four électrique, par réduction des oxydes de manganèse en présence de charbon, ou encore par l'électrolyse du chlorure de manganèse. Cette dernière méthode fournit un métal chimiquement pur.

La métallurgie est la grande consommatrice de manganèse. Sauf pour certaines fabrications (résistances électriques) où on emploie le manganèse pur, dans les autres cas, le métal entre dans la combinaison de nombreux alliages tels que :

Fer et acier au manganèse (4 à 20 % de Mn) ;

Zinc et étain au manganèse (50 % de Mn) .

Les composés du manganèse, le bioxyde surtout, reçoivent de nombreuses utilisations. Pour la préparation du permanganate et des autres combinaisons du manganèse le bioxyde est le point de départ. Dans la préparation des vernis, huiles et laques, le bioxyde et le sulfate de manganèse sont utilisés comme sic-

catifs, à cause de leur action oxydante sur les acides gras non saturés et de leur action de durcissement sur ces corps. Le bioxyde de manganèse entre aussi dans la composition de produits pour le brunissage des canons de fusils et de certaines peintures antirouille pour les ponts de navires.

Dans l'industrie chimique, on emploie souvent le bioxyde ; dans la fabrication du chlore, du chlorure de chaux et des produits de blanchiment, au cours desquelles le chlorure de manganèse formé est régénéré en bioxyde de manganèse, dit artificiel, par le procédé Weldon.

Pour la fabrication de l'aniline, de l'alizarine, comme oxydant dans la fabrication des allumettes et des pièces d'artifice, on utilise également de grandes quantités de bioxyde de manganèse.

Dans l'industrie des colorants, le bioxyde occupe une place assez importante. On l'emploie soit à l'état de couleur naturelle (noir, bistre), soit pour la préparation de couleurs artificielles.

Dans la verrerie, l'usage du bioxyde de manganèse est connu depuis la plus haute antiquité (Plin^e). Il est employé comme décolorant (lapis manganensis, savon de vitrier), ou aussi pour la coloration du verre en violet, brun ou noir.

Dans l'industrie céramique, le bioxyde est utilisé pour la fabrication de mosaïque, porcelaine, etc...

On l'emploie aussi pour la fabrication des piles électriques à liquide immobilisé, ou piles sèches, pour constituer la masse de dépoliarisation entourant le charbon central qui a généralement la formule suivante :

O_2Mn naturel, 50 % en poids ; O_2Mn artificiel 20 % ; graphite 25 % ; suie, 5 % (BAADER) (1).

Dans la soudure électrique, on emploie des électrodes de fer additionnées de nitrate de manganèse ou d'un mélange de nitrate et de bioxyde de manganèse dans des proportions qui sont généralement un secret de fabrication (BEINTKER) (5).

Pour finir, signalons qu'en Allemagne et en Hollande, le sulfate de manganèse a été employé comme engrais.

Nous voyons que les usages industriels du manganèse sont nombreux et variés. Il y a lieu de remarquer que dans presque tous les cas l'emploi de ce métal expose les ouvriers qui le manipulent à l'absorption de poussières de bioxyde de manganèse. Ceci explique la fréquence relative des intoxications professionnelles par le manganèse dont nous allons donner l'historique.

CHAPITRE II

**HISTORIQUE DE LA TOXICOLOGIE
DU MANGANESE
HYGIENE INDUSTRIELLE ET LEGISLATION**

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE LA TOXICOLOGIE DU MANGANESE

HYGIENE INDUSTRIELLE ET LEGISLATION

GENERALITES (1)

COUPER (22), en 1837, rapporte les premiers cas d'intoxication par le manganèse chez des sujets employés à moudre le bioxyde de manganèse dans une usine de produits chimiques. Les deux premiers ouvriers atteints présentaient les signes typiques de l'intoxication, mais l'affection ne fut pas rattachée à sa véritable cause. Ce n'est que plus tard, quand trois nouveaux cas survinrent chez des ouvrières de la même usine, qu'on a découvert l'origine de l'intoxication.

En 1901, 64 ans après, fut publiée une deuxième série d'observations sur les intoxications par le manganèse ; VON JAKSCH (47), à la Société de Médecine de Prague, rapporta trois cas de « sclérose disséminée du cerveau et de la moelle » survenus chez des ouvriers travaillant tous au séchage du bioxyde de manganèse. Quelques mois après, EMBDEN (27) (28) décrit, chez quatre broyeurs de manganèse, les mêmes symptômes caractéristiques.

En 1903, FRIEDEL (35), à la réunion de printemps de l'Association des médecins fonctionnaires de Magdebourg, décrit un cas survenu chez un broyeur de manganèse du Harz, ayant débuté au bout d'un an et demi du travail environ, et provoqué la cessation du travail au bout de quatre ans et demi ; ce cas est d'ailleurs rapporté la même année par SEIFFER (73) et le sera dix ans plus tard par SEELERT (72).

(1) Pour la rédaction de ce chapitre nous avons puisé divers renseignements dans le travail de M. Dhers (*Médecine du Travail*), mars, mai 1934,

Dès cette année, des mesures de préventions sont édictées par l'Inspection du Travail de Hambourg (39) : ventilation énergique des locaux, mesures de propreté individuelles, visites médicales des travailleurs tous les 14 jours, changement d'occupation toutes les 4 semaines (79), et ces mesures se montrèrent efficaces.

En 1904, WAGENER (80) décrit le cas de Friedel et à cette occasion apporte une contribution intéressante à la question, il étudie notamment le mécanisme d'absorption des composés insolubles du manganèse (O_2 Mn) par l'organisme, et le rôle de l'acidité gastrique dans l'absorption gastro-intestinale.

La même année, VON JAKSCH (48), dans une communication à la Société Médicale de Prague, signale un quatrième cas, rapporte l'évolution d'un des cas de 1901 et, se ralliant à l'étiologie proposée par EMBDEN, met en cause les oxydes de manganèse.

La même année, un rapport des Inspecteurs du Travail de Saxe signale, dans une fabrique de carreaux de mosaïques utilisant la poudre de bioxyde de manganèse, quatre cas d'intoxication.

En 1906, VON JAKSCH (49) présente à la Société des médecins allemands de Bohême un nouveau cas d'intoxication.

En 1907, HAUCK (42) fait une revue générale de la question au Congrès International d'Hygiène et de Démographie de Berlin, indiquant notamment l'évolution et l'état actuel de cinq cas d'intoxication.

Dans une conférence faite au Congrès de Médecine Internationale à Wiesbaden, VON JAKSCH (50) rappelle les cas qu'il a décrits antérieurement, en donne l'évolution, et signale deux autres cas nouveaux, l'un d'intoxication vraie survenue au bout de neuf mois de travail chez un ouvrier employé à la fabrication du permanganate de potassium, l'autre de « manganophobie » guéri en trois semaines.

En 1908, deux cas d'intoxication sont signalés dans le district de Saxe-Cobourg-Gotha par l'Inspection du Travail allemande.

En 1909, FRIEDEL (36) décrit un cas typique chez un broyeur de manganèse, qu'il attribue à l'inhalation prolongée de composés d'oxydation inférieurs du manganèse dégagés au cours des opérations de broyage.

En 1913, CASAMAJOR (14) (15) décrit 9 nouveaux cas et fournit, le premier quelques données anatomo-pathologiques trouvées à l'autopsie d'un de ces sujets mort de pneumonie.

En 1914, CHOP (19), dans sa thèse, présente quatre nouveaux cas.

En 1915, EDSALL, WILBUR et DRINKER (26) fournissent trois observations détaillées choisies parmi les trente malades qu'ils ont examinés.

La même année, SEELERT (72) observe le malade décrit par FRIEDEL et SEIFFER en 1903, et qui ne présentait pas depuis lors d'amélioration notable et, à cette occasion, fait une revue générale de la question.

DAVIS et HUEY (23), en 1922, signalent deux intoxications chez les ouvriers fondant le manganèse au four électrique.

DIEZ (25) consacre sa thèse de médecine à la question et EMBDEN (29) relate un nouveau cas d'intoxication survenu chez un ouvrier de Hambourg occupé au broyage du bioxyde. C'était là le premier cas survenu à Hambourg, depuis 1901.

Aux Etats-Unis, à côté d'un article de MACCORD (58), WILSON (81) signale un cas d'intoxication par le manganèse observé chez un homme de 31 ans, dont il n'indique pas toutefois la profession.

La même année, J. CHARLES (16) décrit les trois premiers cas d'intoxication constatés en Angleterre et présentant une prédisposition aux affections nerveuses.

En 1925, R. GAYLE (38) signale 6 cas d'intoxication chez les ouvriers d'une entreprise de broyage, et note la présence du manganèse dans le système nerveux.

En 1926, BEYER et GERBIS (9) signalent un cas au cours du broyage du bioxyde de manganèse. Trois cas sont également rapportés en Thuringe dans la même industrie par l'Inspection du Travail.

ASHIRANA, en 1927, rapporte l'autopsie d'un broyeur japonais de bioxyde de manganèse atteint, au bout de sept mois de travail, d'intoxication typique.

COHEN (21), en 1928, décrit 10 nouveaux cas observés à Hambourg pendant une période de 10 mois.

HILPERT (44), en 1929, communique à une réunion médicale un cas qu'il avait observé 20 ans auparavant et en 1930 il signale 14 autres intoxications (45).

En 1931, FLINTZER (33) décrit 12 cas échelonnés sur une période de 4 ans.

En 1932, MOSHEIM (61) signale 5 cas chez des ouvriers employés à la fabrication des piles sèches.

E. BAADER (1), dans un travail intitulé « Empoisonnement par le manganèse dans les fabriques de piles », écrit :

« La matière première employée dans les piles au bioxyde de manganèse est la pyrolusite ou bioxyde naturel et plus souvent le bioxyde artificiel résultant du traitement de certains déchets de fabrication (boues de fabrication du chlore, composés manganeux et manganiques ayant servi à la préparation de la saccharine et de l'acide benzoïque, etc...) »

« La manipulation de ce corps donne lieu à des poussières d'autant plus dangereuses qu'elles sont plus fines. A cet égard, celles qui proviennent du produit artificiel sont plus à craindre que celles qui proviennent du produit naturel. Ces poussières se déposent surtout au cours de la pesée et du mélange des matières utilisées pour la fabrication (bioxyde de manganèse, graphite, charbon) et donnent lieu à une intoxication chronique. »

Deux malades ont montré, l'un un complexe de symptômes extrapyramidaux (raideur de la face, troubles de la marche avec rétro et latéropulsion, altérations psychiques) apparaissant après une année et demie de travail, l'autre le tableau typique d'un syndrome striaire, déjà observé par maints auteurs dans l'intoxication manganique, après huit années et demie du même travail (mélange des matières).

La sensibilité à l'intoxication manganique paraît varier beaucoup avec les individus. C'est ainsi qu'on a pu examiner un vieil ouvrier qui travaillait depuis 17 ans à une tâche identique sans présenter de symptômes d'intoxication. D'autre part, on a observé que l'absorption des poussières manganiques par les poumons prédisposait assez fréquemment à des pneumonies mortelles, pour que l'on puisse la considérer comme maladie professionnelle.

La même année BEINTKER (5) décrit deux cas survenus chez des soudeurs à l'arc électrique.

Les électrodes en fer contiennent fréquemment du manganèse. Lorsqu'elles sont portées à la très haute température de l'arc, le manganèse se volatilise et les vapeurs et poussières formées peuvent arriver jusqu'aux ouvriers si ceux-ci travaillent dans des espaces clos, mal ventilés (réservoirs, par exemple). Il en résulte une forme bénigne d'intoxication manganique se manifestant par la perte de l'appétit, des étourdissements, des vomissements.

En 1933, SALMON et PLANQUE (68) font connaître les premières intoxications observées en France et qu'ils attribuèrent à

l'arsenic contenu dans les minerais de manganèse traités. Récemment M. COCHARD, J. JACQUIER et E. BALGAIRIES (20) communique un cas de parkinsonisme manganique, ils écrivent :

« Un an après son entrée dans une entreprise de broyage de
« minerais de manganèse, un jeune ouvrier chargé de la mise en sac
« et du transport du minerai broyé, travail s'effectuant au milieu
« d'un nuage de poussière abondante et ténue, présenta du déro-
« bement de jambes en même temps que de petites douleurs dans
« les muscles du bras droit. Pendant 9 mois de repos, il présenta
« encore de temps à autre, du dérobement des jambes. A ce
« moment les troubles du membre supérieur droit persistent et, en
« outre, des modifications dans la parole s'installent en 15 jours
« pour ne plus rétrocéder ».

L'examen, un an après le début des accidents, permet de porter le diagnostic de parkinsonisme manganique. Il en présente les troubles de la marche, les modifications du facies, les altérations de la voix et de la parole, les tremblements, les troubles sensitifs subjectifs et les troubles psychiques.

Il existe de plus un caractère propre au parkinsonisme manganique, particularité de la démarche ; le « pas de coq » caractérisé par l'appui sur l'articulation métacarpo-phalangienne, le malade marchant sur le bord externe du pied, les jambes en extension, extème sur l'articulation du genou et en rotation interne.

La présence de manganèse dans l'urine et dans les selles permet de signer l'affection. La maladie ne frappe pas également tous les ouvriers travaillant dans les mêmes conditions. Peut-être pour expliquer ce fait, faut-il faire appel à une sensibilisation du système nerveux par des habitudes alcooliques, ce qui était le cas du malade.

L'évolution est presque toujours chronique et progressive. D'une manière générale la maladie, une fois installée ne rétrocede pas, même si le malade est retiré du milieu toxique.

Il s'agit là d'une maladie professionnelle, d'un diagnostic difficile, surtout au début, en raison du polymorphisme des signes précoces des premiers signes. Mais lorsque le toxique est supprimé, une amné-
pas méconnaître.

Nous empruntons de la thèse de A. JUDE (51) une observation retrouvée dans les archives de l'Institut Médico-Légal.

« Il s'agissait d'un ouvrier employé dans une usine de broyage
« où était fabriqué un mélange de bioxyde de manganèse sol

« ammoniac et charbon destiné à la fabrication des piles sèches. Cet
« ouvrier revendique en justice une indemnité pour maladie profes-
« sionnelle. MM. Kohn-Abrest et Lyon-Caen, désignés comme ex-
« perts par le Tribunal, eurent le très grand mérite de remettre un
« rapport concluant à la probabilité d'une intoxication par le man-
« ganèse, alors que la notion de la toxicité de manganèse est actuel-
« lement et à plus forte raison, était il y a quelques années presque
« inconnue en France ».

D'après les recherches de CHMALADZE (18) dans les usines de Tschiatouri, les conditions des ouvriers laisseraient beaucoup à désirer, quoique la température varie entre 12°2 et 18°2 et l'humidité oscille autour de 19 o/o. Mais il s'agit surtout d'une insuffisance d'envoi d'air frais (mouvement défectueux de l'air dans les galeries). L'humidité du minerai empêche des soulèvements importants de poussière, dont la quantité oscille entre 16 et 30 mmg par mètre cube.

Dans la plupart des cas déjà publiés, l'intoxication était consécutive à l'inhalation de poussières dans les usines de broyage de manganèse où les conditions de travail étaient très défectueuses. Dans le plus grand nombre des usines de manganèse, où les manipulations diverses, concassage, broyage, criblage, ensachage, répandaient une poussière noire, les dispositifs d'aspiration des poussières, la ventilation étaient notoirement insuffisants, sinon inexistant, on observait des intoxications plus ou moins graves.

Tandis que, dans toutes les usines où les poussières furent supprimées, ou notablement diminuées, par un dispositif efficace d'aspiration ou de broyage en vase clos, aucune intoxication nouvelle ne se produisit.

D'après J. LECLERQ (56) l'introduction du manganèse dans l'organisme semble se faire surtout par les voies digestives.

« L'inhalation des poussières n'a qu'un rôle secondaire car la
« plus grande partie d'entre elles sont rejetées par les efforts. Au
« contraire l'inhalation des vapeurs (hauts fourneaux, fours élec-
« triques), peut provoquer de graves intoxications. »

« Dans la pratique il s'agit surtout d'intoxications chroniques.
« Sur les tissus, les minerais sont irritants et caustiques. A l'inté-
« rieur, le manganèse agit comme oxydant énergique et exagère les
« combustions organiques.

« L'élimination du manganèse est lente, car le métal, comme
« le fer, tend à se fixer dans les tissus. Transformé par l'organisme

« en sels solubles il est rejeté en partie par les urines, la bile et la muqueuse intestinale ».

Une autre source de danger d'intoxication réside dans les vapeurs de manganèse. C'est en effet, au four électrique que l'on fabrique le manganèse métal, et certains alliages riches en manganèse destinés à la sidérurgie. Nous avons noté déjà dans la communication de DAVIS et HUEY (23) deux cas d'intoxication chez des ouvriers qui travaillaient au four électrique. BEINTKER (5) a signalé aussi des accidents chez des ouvriers spécialisés dans la soudure à l'arc électrique, le manganèse vaporisé par l'étincelle provenant soit d'électrodes en fer riches en manganèse, soit de la soudure d'aciers au manganèse.

Les symptômes du premier cas observé par COUPER (22) consistaient en une paralysie à marche progressive des membres inférieurs accompagnée d'une certaine faiblesse des bras et d'une difficulté de la parole. Le tableau clinique était complété par une salorhée abondante, mais il n'y avait ni symptômes sensitifs, ni tremblements, ni coliques, ni troubles digestifs.

D'une façon régulière on rencontre de la nervosité, de la faiblesse et de la fatigue, une tendance à la rétropulsion au moment du lever et de la propulsion au moment de la marche. La voix devenait monotone, et une rigidité dans les mouvements s'installait avec perte des mouvements fins de la main.

Des symptômes mentaux anormaux ont été observés dans le domaine de l'affectivité, les troubles intellectuels ne survenant qu'exceptionnellement, on a noté aussi de l'irritation, de l'émotivité et des idées délirantes de persécution.

Les nerfs craniens ne se trouvent jamais atteints en dehors du domaine du facial, pour lequel on a admis une parésie occasionnant de la perte de salive.

Par le fait que certains malades accusent de la paresthésie on a conclu à la présence de lésions nevritiques. Cependant l'exagération des réflexes tendineux et l'absence de troubles sensitifs objectifs ainsi que l'atrophie musculaire plaident contre une altération des nerfs périphériques. L'examen du liquide céphalo-rachidien a donné des réactions normales et aucune trace de manganèse n'y a été trouvée. L'analogie entre le tableau clinique de cette intoxication d'une part, le parkinsonisme, le syndrome de Wilson de l'autre, permet de soupçonner des lésions cérébrales analogues. Cette hypothèse a été confirmée par l'observation de ROKURO-ASHIWA concernant

un cas chronique d'intoxication par le manganèse suivi d'autopsie.

« Il s'agissait d'un homme de 33 ans occupé au broyage du
« minerai. Six mois après le début du travail, il tomba malade, avec
« une symptomatologie rappelant celle des lésions du corps strié
» hypertonie, masque, rétropulsion, troubles de la parole, rire sar-
» donique. Les troubles finissent par atteindre les voies pyramidales.
» Ensuite, l'intoxication se complique de tuberculose et le décès
» s'ensuivit l'année suivante. »

L'examen histologique permet de constater des lésions de dégénérescence des cellules nerveuses. Ces lésions prédominaient dans le globus pallidus, le putamen et le noyau caudé. Elles étaient moins accusées dans le cerveau, la région thalamique, les tubercules quadrijumeaux et la moelle.

La maladie présente une évolution progressive dans les cas où l'absorption du poison est continue. Lorsque cette absorption a été supprimée, les symptômes, après avoir atteint leur maximum, restent stationnaires pendant un temps plus ou moins long, et tendent ensuite à une rémission lente. Ainsi, la guérison a été observée dans les deux autres cas constatés par CHARLES et elle fut due à l'interruption du travail. Cependant, si l'intoxication a l'occasion d'agir assez longtemps, elle aboutit à des lésions définitives entraînant une incapacité permanente du travail. Il faut enfin attirer l'attention sur l'observation de VON JAKSCH (50) concernant l'éclosion d'une vraie manganophobie chez les ouvriers qui travaillent avec le manganèse.

J. DANTIN GALLEGO (37), dans un intéressant travail sur « l'intoxication chronique professionnelle par le manganèse », écrit :

« Le manganèse s'accumule dans les poumons, le foie, l'estomac, l'intestin, les reins, et on constate à l'autopsie des lésions
» de l'écorce cérébrale, des tubercules quadrijumeaux, du noyau
» caudé et du noyau lenticulaire. Il s'agit alors de chromatolyse, de
« désintégration et de dégénérescence cellulaire, de neuronophagie
« avec symptômes inflammatoires, de pycnose avec néoformations
« des vaisseaux et de névroglie, etc... En outre, on a observé des
« lésions de nécrose graves sur la périphérie du lobule hépatique.

» Par ailleurs, on a signalé la propriété des petites doses de
» manganèse de stimuler les forces immunisantes, propriété qui
» serait analogue à celle qui a été constatée pour le zinc. »

Voici la classification, par ordre de fréquence décroissante des signes de début, de l'intoxication manganique d'après la thèse de JUDE :

Troubles de la marche.....	10 fois
Affaiblissement progressif.....	5 fois
Douleurs et paresthésies.....	4 fois
Modifications du psychisme.....	4 fois
Troubles de la parole et de la voix.....	2 fois
Insomnie	1 fois

A une phase plus avancée de l'évolution, les troubles nerveux se précisent et se groupent d'une façon assez uniforme.

D'après STARKENSTEIN (75), les empoisonnements chroniques par le manganèse seraient la conséquence de la stabilité des sels de manganèse paralysants.

L'évolution est essentiellement lente et peut permettre au malade de poursuivre son travail dangereux trois ans après l'apparition des premiers signes. Mais lorsque le toxique est supprimé, une amélioration plus ou moins rapide, plus ou moins complète, en résulte habituellement. Si le malade est soustrait précocement à l'intoxication, une guérison complète et définitive est possible. Mais si le diagnostic est plus tardif, les traitements les mieux conduits, la physiothérapie, l'hépatothérapie ne permettent d'obtenir qu'une amélioration partielle et le sujet reste un infirme. Aucun cas de mort par intoxication manganique chronique n'a été signalé.

Nous empruntons à un travail de F. FREISE (34) les observations suivantes faites sur les ouvriers des mines brésiliennes. « Dans certaines parties de l'exploitation souterraine, on observe également l'éclosion d'un état inflammatoire spécial des muqueuses de la bouche, du gros intestin, des reins et une sorte d'eczéma constitué par des croûtes tombant périodiquement. Cette maladie a pour origine l'absorption d'acide silicique colloïdal et de silicate de manganèse apportés par l'eau de boisson. Une autre forme d'eczéma manganique dénommé « eczéma des chargeurs de minerai » se produit avec les poussières d'oxyde de manganèse tels que la polianite et la pyrolusite. Les articulations inférieures, les bras, le cou, la poitrine sont atteints de préférence. Cette affection remarquée également dans les ports d'exportation du minerai serait due alors à l'action caustique de traces de chlorure de manganèse, de titane, de fer existant dans l'air.

Les poussières manganiques donnent lieu aussi à une intoxica-

tion par voie digestive, caractérisée par un catarrhe à forme aigue. Enfin, l'inhalation des poussières manganiques peut provoquer un état inflammatoire sur la muqueuse nasale qui bien souvent retentit sur le larynx

MESURES DE PROPHYLAXIE ET D'HYGIENE

Nulle part ailleurs que dans l'intoxication par le manganèse les mesures d'hygiène et de prévention n'ont avec le diagnostic précoce autant d'importance, étant donné que la maladie, en dehors de ses formes de début, ne régresse jamais, que l'incapacité de travail qu'elle provoque est généralement très élevée, si ce n'est totale, et que la durée de vie des victimes n'étant pas diminuée, les ouvriers frappés traînent leurs infirmités et demeurent à la charge de leurs proches ou de la Société pendant longtemps

Toute la prophylaxie réside dans la suppression des poussières et des vapeurs, les mesures d'hygiène individuelle, notamment la propreté corporelle des ouvriers et la surveillance sanitaire de ceux-ci

Les mesures générales de prévention sont avant tout techniques ; en dehors d'une bonne installation (le sol et les murs des ateliers seront construits en matériaux lisses, de façon à pouvoir enlever par nettoyage humide les débris et les résidus après la fin du travail (WAGENER), et d'une bonne ventilation générale des locaux où sont manipulés et utilisés les produits toxiques, se place en première ligne une élimination adéquate des poussières et des vapeurs, ce qui est réalisé par une aspiration localisée des poussières (concassage, broyage, tamisage, emballage) et des vapeurs (four) aux points éventuels de dégagement. Pour la soudure électrique de réservoirs, des mesures seront à prendre à l'intérieur de ceux-ci (BEINTKER). L'efficacité des mesures de ventilation pourra être contrôlée par l'analyse de l'air (BEINTKER).

Quand, techniquement, il est impossible d'assurer la disparition totale des poussières et vapeurs, il y a lieu de modifier les opérations incriminées ou même de les supprimer.

BEINTKER estime, pour la soudure électrique, qu'il y aurait lieu de supprimer l'emploi d'électrodes au manganèse à l'intérieur des réservoirs à souder ou d'imposer la déclaration de leur teneur en manganèse. On préconiserait de plus l'usage de masques respiratoires, surtout de masques à filtre coïloïdal ou à pression positive, ou tout au moins d'éponges devant la bouche, comme à Wernigerode.

HILPERT estime que l'emploi des masques n'est pas un avantage, car ils sont très vite bouchés par les poussières toujours très abondantes quand les mesures techniques de prévention sont insuffisantes ou absentes, il conseille l'usage des blouses et des gants.

Une grande place également doit être réservée aux soins de propreté individuelle : mise à la disposition du personnel de lavabos, douches, bains pour se nettoyer à la fin du travail, ou avant la prise du repas. Dans certaines entreprises, à l'heure actuelle, le temps nécessaire pour ces soins est pris sur la durée du travail. Il y aura lieu également de mettre à la disposition des travailleurs des réfectoires (FREISE) (34), même certains ajoutent des salles de repos (ROTH) (67), pour que les ouvriers puissent prendre leur repas sans être exposés aux poussières.

Une alternance d'occupation permettrait de soustraire les ouvriers à l'action du toxique et d'empêcher l'éclosion d'accidents graves. Cette mesure avait été prescrite en Allemagne, dès 1903 (79), **avec changement toutes les quatre semaines.**

La propagande nécessaire (instructions, avis dans les ateliers, affiches, etc...) sera faite auprès du personnel sur les risques encourus, les moyens de prévention et les premiers symptômes d'intoxication.

La surveillance sanitaire périodique du personnel est capitale, étant donné l'importance primordiale du diagnostic précoce. A côté de la visite périodique, certains préconisent la visite à l'embauchage (WAGNER, ROTH), afin d'éliminer les travailleurs faibles et nerveux ou présentant des affections pulmonaires (HILPERT) (46). Il y aurait lieu également d'interdire les travaux dangereux aux jeunes gens et aux femmes.

LEGISLATION

Des mesures d'hygiène sont prévues dans la plupart des pays par la législation des poussières et des vapeurs, mais des mesures spéciales ont été parfois édictées, en Allemagne, par exemple, à Hambourg (visites périodiques tous les 14 jours, changements d'occupation au moins toutes les 4 semaines, soins de propreté, lavabos, bains) ; circulaires du 7 décembre 1903 et du 30 août 1932.

La déclaration de l'intoxication professionnelle par le manganèse est édictée dans les pays suivants : Allemagne, Chili, Grande-Bretagne, Suisse (peroxyde de manganèse), Tchécoslovaquie, U.R.S.S. (formule générale : toxiques professionnels), et aux Etats-Unis dans l'Etat de l'Ohio (intoxication par le bioxyde de manganèse).

En France, le bioxyde de manganèse et la pyrolusite sont classés parmi les agents chimiques susceptibles de causer des maladies ayant un caractère professionnel et dont la déclaration est obligatoire (Journal Officiel, 19-10-1935).

CHAPITRE III

**METHODES DE DOSAGE DU MANGANESE
ET DESTRUCTION DE LA MATIERE ORGANIQUE**

CHAPITRE III

METHODES DE DOSAGE DU MANGANESE ET DESTRUCTION DE LA MATIERE ORGANIQUE

Le premier point que nous ayons eu à résoudre dans nos recherches sur la Toxicologie des dérivés du manganèse, a été d'étudier un microdosage permettant de retrouver les moindres traces du métal dans les viscères des animaux intoxiqués.

Avant de décrire la technique que nous avons adoptée, nous rappellerons quelques généralités sur les procédés de dosage du manganèse utilisés ordinairement.

DOSAGE GRAVIMETRIQUE

Dosage du manganèse à l'état de sulfate manganeux

Cette méthode, proposée d'abord par VOLHARD pour le dosage du manganèse, a été reprise par GOOCH et ANSTIN et a été trouvée rigoureusement exacte.

Mode opératoire. — L'oxyde obtenu par la calcination du carbonate, de l'oxyde salin ou du sulfure, est dissous dans un très léger excès d'acide sulfurique. L'oxyde salin O_4Mn_3 ne se dissout dans l'acide sulfurique qu'en présence des réducteurs (le meilleur est l'anhydride sulfureux) ou en présence d'eau oxygénée pure.

Dans un creuset en porcelaine, on évapore au bain-marie et on élimine l'excès d'acide sulfurique en chauffant au bain d'air. Après avoir éliminé l'acide sulfurique, on couvre les deux creusets, on chauffe au rouge sur un bec Bunsen et on pèse après refroidissement dans le dessiccateur. De la masse p du sulfate de manganèse on déduit la masse x de manganèse comme suit :

$$\frac{\text{SO}_4 \text{ Mn}}{\text{Mn}} = \frac{p}{x}$$

d'où :

$$x = \frac{\text{Mn}}{\text{SO}_4 \text{ Mn}} p$$

Précipitation du manganèse à l'état de carbonate

Cette méthode de précipitation est rarement employée, puisqu'il ne doit se trouver dans la solution aucun autre métal précipitable par un carbonate alcalin. Elle est propre au dosage du manganèse dans les solutions qui ne renferment, en plus de l'ion Mn , qu'une faible proportion d'ions alcalins et ammoniacaux.

La précipitation la meilleure se fait au moyen du carbonate d'ammonium. Pour cela on traite la solution neutre qui, du reste, doit renfermer des sels ammoniacaux, par un petit excès de carbonate d'ammonium, on chauffe légèrement et on laisse le tout sur un bain-marie tiède, jusqu'à ce que le précipité se soit rassemblé et que la solution soit devenue limpide.

On filtre alors le précipité, on le lave avec de l'eau chaude, on sèche et on le calcine ce qui le transforme en oxyde $\text{O}_2 \text{ Mn}_3$ que l'on pèse.

Remarque. — Si la précipitation est faite au moyen du carbonate de potassium ou de sodium, le précipité renferme alors du carbonate alcalin, que l'on ne peut éliminer par le lavage. Mais néanmoins, on peut l'extraire par l'eau après avoir calciné le précipité.

Il y a aussi un autre point à observer. La précipitation n'est pas tout à fait quantitative, dans le filtrat il passe toujours de petites quantités de manganèse. Pour l'en retirer, on évapore la solution à sec et le carbonate de manganèse dissous se transforme totalement, par hydrolyse, en gaz carbonique et hydroxyde manganeux, qui à l'air se transforme en peroxyde ($C_3 Mn_2$ etc...). On reprend le résidu brun que l'on ajoute, après calcination, au précipité principal.

Nous avons utilisé cette méthode pour doser le manganèse dans la solution de sulfate qui nous a servi de solution étalon.

METHODE ELECTROLYTIQUE

Le principe de la méthode est dû à RICHE (66). Lorsqu'on fait passer un courant électrique dans une solution faiblement acidulée de nitrate ou de sulfate de manganèse, la coloration rose de l'acide permanganique apparaît tout d'abord, puis le manganèse se dépose à l'électrode positive ou bien, sous forme de flocons, à l'état de bioxyde.

Le précipité est lavé et calciné (en même temps que l'électrode de platine) ; il se transforme en oxyde salin dont le poids permet de calculer celui du métal recherché.

Par cette méthode et opérant en l'absence de fer, A. RICHE a reconnu la possibilité de retrouver de petites quantités de manganèse à 1/2 mgr. près.

Il a pu, en outre, déceler des quantités très faibles de manganèse, en faisant passer le courant, à la température ordinaire, dans une capsule de verre ou de porcelaine où se rendent deux fils de platine constituant les électrodes.

METHODES VOLUMETRIQUES

Parmi les méthodes volumétriques de dosage du manganèse, un certain nombre sont basées sur la transformation en permanganate, qui est ensuite titré par un réducteur ou évalué par colorimétrie.

Méthode LECLERC (56). — Le principe de cette méthode consiste à transformer le manganèse d'une solution azotique en permanganate et à titrer ce dernier par une méthode appropriée.

On peut effectuer cette transformation à l'aide du minium, à condition toutefois qu'il n'existe pas de chlore dans les matières employées, car le chlore agit sur l'acide permanganique en donnant du chlorure manganoux.

Technique. — On détruit les matières organiques par calcination, reprend le résidu par l'acide nitrique et porte le contenu de la capsule à l'ébullition. Il faut avoir soin de ne pas évaporer à siccité car l'azote de manganèse se décompose à 142° en O_2 Mn, presque inattaquable par l'acide azotique. Après avoir filtré, on étend la liqueur à un volume déterminé et prélève une partie aliquote que l'on porte à l'ébullition (après avoir dosé le chlore par l'azotate d'argent), on la retire du feu et l'additionne d'un peu de minium en agitant soigneusement, il se développe alors une belle coloration violette dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de manganèse ; on laisse reposer et on filtre. Sur le filtrat, l'auteur dose l'acide permanganique à l'aide de l'azotate mercurieux. Ce sel, en présence d'un oxydant énergique, comme le permanganate de potassium, se transforme en azotate mercurique et le terme de la réaction est marqué par le passage de la coloration rose de la solution de permanganate, au jaune vert, si le manganèse est en quantité appréciable ; s'il n'existe qu'à l'état de traces la solution est incolore.

La méthode de LECLERC permet de déceler de très petites quantités de manganèse ; elle présente une rapidité d'exécution appréciable.

SCHLAGDENHAUFFEN (69) l'applique en opérant en solution concentrée, à chaud, en présence d'un excès d'acide azotique.

La méthode ERNYER (30), s'applique plus spécialement au dosage du manganèse dans les eaux. Cette méthode utilise l'oxydation des composés du manganèse en liqueur acide et en présence de sels d'argent, par les persulfates. Le permanganate formé est dosé volumétriquement par iodométrie.

Méthode A. LEROY (57).— La méthode de dosage est basée sur une réaction classique employée couramment dans l'analyse des aciers et qui a été proposée pour le microdosage général du manganèse par KORENMAN (55). L'auteur l'a mise au point dans le cas particulier de l'analyse des aciers. La méthode consiste, après attaque de l'échantillon, pesé à 0,01 mg. près, par l'acide nitrique (1 cm³ d'acide nitrique à 36° B. dans 3 à 4 cm³ d'eau) à oxyder le manganèse à l'état de permanganate au moyen de persulfate d'ammonium (solution à 20 p. 100), en présence de nitrate d'argent (solution à 1 p. 100). Après oxydation à la température de 70°, la solution refroidie à la température ordinaire est additionnée de chlorure de sodium (solution à 0,24 p. 100), son volume est amené à 10 cm³ et l'acide permanganique est titré au moyen d'une solution arsénieuse préalablement étalonnée et dont un cm³ correspond à 0,08 mg. de manganèse.

Cette méthode de dosage particulièrement rapide permet de déterminer la teneur du manganèse avec une erreur absolue inférieure à 10-gr., ce qui revient à fixer la proportion dans l'acier à 0,01 p. 100 près.

METHODES COLORIMETRIQUES

METHODE BRUNER

Dès 1874, BRUNER dose le manganèse colorimétriquement. Son procédé reposait sur la transformation du manganèse en manganate de sodium, par la calcination à l'air de la prise d'essai avec de la soude et sur la comparaison de la solution verte du produit ainsi obtenu avec une solution préparée dans les mêmes conditions avec un échantillon type.

METHODE DE GABRIEL BERTRAND (6)

Le mode opératoire consiste à incinérer la matière organique à une température voisine du rouge sombre au four à moufle ou à feu nu. Chauffer jusqu'à disparition de tout résidu charbonneux.

Aux cendres refroidies ajouter 4 à 5 gouttes d'acide chlorhydrique. Chauffer au bain-marie jusqu'à décoloration. Ajouter 2 à 3 cm^3 $\text{SO}_4 \text{H}_2$ 1/10. Evaporer à sec. Calciner à nouveau sans dépasser le rouge sombre.

Si le résidu se colorait en brun c'est que l'on aurait trop poussé le chauffage. Dans ce cas reprendre le résidu par 1 goutte d'acide chlorhydrique concentré, évaporer au bain-marie, ajouter 10 gouttes environ d'acide sulfurique à 10 0/0 et chauffer jusqu'à apparition de fumées blanches.

Introduire les cendres dans un tube lavé. Rincer la capsule avec l'acide nitrique au 1/4 et dissoudre les cendres dans cet acide.

Ajouter 5 gouttes de nitrate argent et 0 g 25 de persulfate de potassium. Compléter au trait de jauge à 10 cm^3 avec l'acide nitrique au 1/4. Chauffer progressivement jusqu'à ébullition. Faire la comparaison colorimétrique en employant une solution-mère de manganèse à titre connu.

REACTION DU MANGANESE A LA FORMALDOXIME

C'est une réaction colorée d'une sensibilité très grande, mise au point par E. KAHANE (52). Le réactif est préparé par dissolution au bain-marie de 30 gr. de trioxyméthylène et de 70 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 150 cm^3 d'eau.

La réaction a lieu en solution alcaline. Le mode opératoire habituel consiste à ajouter, à quelques centimètres cubes de la liqueur étudiée, une goutte de lessive de soude concentrée, puis une ou deux gouttes de réactif. Il apparaît plus ou moins rapidement, généralement en quelques secondes, une coloration intense qui atteint son maximum en plusieurs minutes. La coloration est encore perceptible pour une concentration en Mn de 0, mg. 02 de manganèse par litre.

DESTRUCTION DE LA MATIERE ORGANIQUE

La caractérisation et la localisation d'un métal, dans les tissus d'un animal nécessitent en général la minéralisation préalable du milieu, c'est-à-dire la destruction des matières organiques.

Cette opération est délicate à conduire et les diverses méthodes classiques ne donnent pas entière satisfaction. Certains constituants des substances biologiques (les graisses par exemple) présentent une grande résistance à l'oxydation ; d'autre part, les réactions utilisées sont parfois violentes et risquent de provoquer l'entraînement de quantités appréciables du métal recherché.

Le but des méthodes de destruction étant de simplifier au maximum le milieu, il semble évident que la méthode donnant une destruction complète dans le minimum de temps avec le minimum de pertes doit être préférée aux autres.

Pour ces raisons, nous avons adopté les méthodes nitro-sulfo-perchlorique et nitro-perchlorique de E. KAHANE (53), étudiées systématiquement au laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Pour les petits organes et les petits volumes de sang nous avons employé la méthode nitro-perchlorique, et, pour les quantités plus importantes de viscères, la méthode nitro-sulfo-perchlorique.

MÉTHODE NITRO-PERCHLORIQUE DE DESTRUCTION DE LA MATIERE ORGANIQUE

Dans la méthode nitro-perchlorique, l'addition successive ou simultanée des acides nitrique et perchlorique ne semble pas avoir de grosse importance. L'attaque nitrique et l'attaque perchlorique se

font toujours séparément, la phase nitrique précédant la phase perchlorique. De plus, un excès de l'un ou l'autre réactif ne présente pas d'inconvénients (au contraire une teneur trop faible en acide perchlorique risque d'amener des projections ou même des explosions).

Ceci s'explique par le fait que l'excès d'acide perchlorique dilue le milieu organique et tend à le rendre plus homogène ; on évite ainsi les points de surchauffe avec calcination qui peuvent être le point de départ de réactions vives. Il est facile de calmer une réaction qui s'emballe en versant, avec une pissette, un jet d'eau froide sur le ballon en pyrex où elle s'effectue.

Voici la technique utilisée d'après les indications données par KAHANE (53), STEFANESCO (76) et BRARD (11).

Introduire 4 gr. de substance dans une fiole conique en pyrex contenant 10 cm³ d'acide nitrique ($d = 1,39$).

L'attaque s'amorce généralement à froid, mais il est possible de chauffer légèrement, en veillant à ce que la mousse qui se forme, avec certaines substances, ne soit pas trop abondante. Une fois la mousse tombée, le chauffage peut être accéléré sans inconvénient. Dans cette première phase de l'oxydation, il s'échappe d'abondantes vapeurs nitreuses. L'eau de constitution de l'organe et une partie de l'excès d'acide nitrique distillent cependant que la solubilisation de la matière organique s'effectue.

Poursuivre l'ébullition de façon à compléter l'attaque nitrique et à concentrer le milieu. Lorsque le volume est d'environ 3 ou 4 cm³, interrompre le chauffage et introduire 15 cm³ d'un mélange nitro-perchlorique constitué par deux volumes d'acide perchlorique ($d = 1,61$) pour un volume d'acide nitrique ($d = 1,39$) ; cette addition provoque une vive effervescence avec intense élimination de vapeurs nitreuses. Le chauffage est alors repris et la liqueur se concentre : de jaune orange qu'elle était, elle devient progressivement brune, puis noire. La température s'élève progressivement aussi et lorsqu'elle atteint 170° ou 180°, l'attaque perchlorique se décolonne.

Le début de cette attaque se manifeste par une effervescence localisée à la surface de séparation de la liqueur perchlorique et de la couche de matières grasses.

L'attaque est, en général, vive et très rapide. La réaction se poursuit spontanément en s'accéléralant et en devenant très vive, si bien qu'il est préférable de cesser le chauffage dès le début de cette deuxième phase de l'opération, quand la formation des bulles devient plus active.

Lorsque l'attaque spontanée est calmée, c'est-à-dire au bout d'une minute ou deux, le chauffage est repris et peut être poursuivi jusqu'à la fin de l'opération sans inconvénient et sans qu'il soit besoin de précautions spéciales.

La liqueur se décolore progressivement jusqu'à atteindre une teinte jaune qui resterait stationnaire ; en ajoutant quelques gouttes d'acide nitrique, après refroidissement partiel, on obtient une décoloration totale qui marque le terme de l'opération.

La relative volatilité de l'acide perchlorique ($E_b = 203^\circ$) permet de concentrer aisément le liquide avant d'effectuer certains dosages ou un gros excès d'acide serait gênant ; cette circonstance est assez précieuse pour qu'on préfère souvent la méthode nitro-perchlorique à la méthode nitro-sulfo-perchlorique.

La destruction par la méthode nitro-perchlorique de grosses quantités de matières organiques ou de substances riches en graisses ne peut s'effectuer sans de gros risques. Aussi, dans la plupart des cas, avons-nous employé la méthode nitro-sulfo-perchlorique, d'autant plus que la technique de dosage du manganèse que nous utilisons s'effectuait en milieu fortement sulfurique.

2°. — METHODE NITRO-SULFO-PERCHLORIQUE

DE DESTRUCTION DE LA MATIERE ORGANIQUE

Dans cette technique, après une attaque nitrique, puis une concentration sulfurique, la destruction est terminée au moyen d'acide perchlorique ajouté goutte à goutte de façon qu'il puisse réagir im-

médatement : ainsi il n'y a pas de danger d'accumulation et par suite pas de déflagration possible.

Après l'attaque nitrique, le chauffage de l'acide sulfurique avec les matières organiques, élimine l'eau de constitution des tissus, la température s'élève progressivement et il arrive un moment où celle-ci convient à l'oxydation de la substance par l'acide perchlorique. Ainsi, lorsque nous effectuons une concentration très poussée par chauffage des matières organiques avec l'acide sulfurique de façon à obtenir une masse noirâtre de consistance sirupeuse, l'attaque perchlorique se produit beaucoup plus aisément et, par suite, peut être menée beaucoup plus rapidement, en effet, la température est sensiblement plus élevée que lorsque la concentration sulfurique n'a pas été effectuée ou a été peu intense.

Dans ces conditions, l'accumulation de l'acide perchlorique ne peut se produire, puisqu'il réagit aussitôt, l'attaque s'effectue régulièrement à la chute de chaque goutte. Elle est rendue visible par le dégagement de vapeurs blanches et par les nombreuses bulles apparaissant au point de chute de la goutte d'acide perchlorique au contact de la matière organique.

Il faut éviter de verser directement l'acide sulfurique concentré sur l'organe à détruire, car celui-ci subit une sorte de sclérification superficielle qui s'oppose à la destruction rapide du tissu par l'acide nitrique. L'acide nitrique, par contre, liquéfie la substance en quelques minutes à chaud.

L'organe est généralement découpé en morceaux ou broyé, mais l'attaque s'effectue presque aussi vite sur l'organe entier, la liquéfaction étant toujours rapide lorsque le chauffage peut être mené assez vite. Le seul obstacle au chauffage est la mousse abondante qui se produit avec de nombreux organes (foie, cerveau, poumons, etc...) et en particulier les tissus riches en graisses.

Toutefois, il suffit de chauffer violemment au bec Bunsen le ballon pyrex juste à la surface du liquide, sur toute la périphérie, pour que la mousse soit détruite immédiatement.

Pour éviter la mousse, il est avantageux, dans certains cas, de

traiter au préalable le produit par un mélange de NO_2H trois parties, ClH une partie et de laisser en contact une nuit avant d'ajouter SO_4H_2 .

Mode opératoire. — Dans un ballon en pyrex suffisamment grand pour écarter tout danger de perte, on introduit la matière à détruire, qu'on additionne d'un volume d'acide nitrique égal à la moitié du poids de matière à détruire, et d'un volume d'acide sulfurique égal au tiers du poids de la substance. L'attaque débute, sans chauffage, par l'apparition de vapeurs nitreuses. On chauffe ensuite jusqu'à ce que les vapeurs cessent de se dégager. Le chauffage doit être réglé de façon à éviter que la mousse, s'il s'en forme, ne gagne le col du ballon et ne s'échappe, produisant ainsi des pertes.

Une fois cette mousse disparue, le chauffage peut être mené très rapidement sans inconvénient. La substance est désagrégée en quelques instants. Les graisses ne sont pas attaquées dans ces conditions par l'acide nitrique et forment une couche huileuse à la surface du liquide.

Après la phase nitrique a lieu la phase de concentration. Lorsque tout l'acide nitrique a réagi, ce qui se reconnaît à l'absence de vapeurs nitreuses et à la coloration foncée que prend le liquide, le chauffage est continué de façon à poursuivre la concentration sulfurique. Une fois la consistance voulue atteinte, l'attaque perchlorique est entreprise. Pour cela, on utilise un mélange composé de 1/3 d'acide nitrique ($d = 1.39$) et de 2/3 d'acide perchlorique ($d = 1.6$). Le mélange est introduit goutte à goutte, à raison de 2 à 3 cm^3 à la minute. L'acide perchlorique réagit au fur et à mesure qu'il est ajouté et ne peut ainsi s'accumuler. Il se dégage alors d'abondantes fumées blanches, et la masse présente une multitude de petites bulles en particulier autour du point de chute de la goutte d'acide perchlorique.

Presque toujours le résidu de destruction est coloré en jaune pâle, il suffit alors d'ajouter, après refroidissement partiel, quelques gouttes d'acide nitrique ($d = 1.39$), puis de chauffer quelques instants, pour avoir un liquide incolore.

Lorsque dans l'attaque perchlorique, un excès d'acide perchlorique a été ajouté accidentellement, la masse peut charbonner légèrement et la réaction être irrégulière. Il suffit alors d'ajouter, après arrêt du chauffage, quelques centimètres cubes d'acide nitrique ($d=1.39$) pour rendre la masse homogène et permettre de reprendre l'attaque perchlorique en toute sécurité.

La destruction de la matière organique semble totale, puisqu'il ne subsiste qu'un résidu minéral ne charbonnant pas par calcination, lorsque l'acide sulfurique est évaporé.

Le résidu de destruction incolore présente souvent un précipité blanc formé de petites aiguilles. Ce précipité est constitué par du perchlorate d'ammonium peu soluble en milieu acide, mais qui se dissout par simple dilution au moyen d'eau distillée.

En résumé, les techniques nitro-perchlorique et nitro-sulfo-perchlorique de E. KAHANE permettent une destruction totale avec obtention d'un résidu incolore. Il n'est fait usage que de réactifs faciles à purifier, et comme on les utilise en faible quantité, l'influence des impuretés se trouve réduite au minimum.

Cette méthode n'utilise aucun catalyseur minéral qui pourrait gêner les recherches analytiques ultérieures.

Ces diverses raisons nous ont fait préférer les techniques perchloriques pour la destruction des matières organiques dans nos recherches expérimentales sur la toxicologie de dérivés du manganèse.

CHAPITRE IV

TECHNIQUE PROPOSEE POUR LE DOSAGE DU MANGANESE DANS LES PRODUITS BIOLOGIQUES

CHAPITRE IV

TECHNIQUE PROPOSEE POUR LE DOSAGE DU MANGANESE DANS LES PRODUITS BIOLOGIQUES

En vue du dosage de faibles quantités de ce métal dans les différents organes, nous avons pensé à substituer à la méthode colorimétrique de G. BERTRAND (16) un dosage volumétrique basé sur la sensibilité bien connue des méthodes manganométriques.

La technique de G. BERTRAND exige, pour la formation quantitative de permanganate aux dépens de manganèse, l'absence de chlorures et l'élimination du fer. Nous avons pu réaliser ces conditions en chauffant jusqu'à siccité le produit de la destruction nitro-sulfo-perchlorique.

Cette opération est effectuée au bain de sable en captant les vapeurs avec un aspirateur. Dans ces conditions, les acides perchlorique et sulfurique distillent successivement et il reste un résidu sec où le fer est à l'état insoluble, probablement à l'état de silicate, phosphates, etc... Le résidu est repris par l'eau et, dans le filtrat, la formation de permanganate est réalisée par un chauffage convenable en milieu sulfurique en présence de persulfate de potassium et de traces d'argent. Le permanganate est dosé en utilisant une solution d'acide oxalique, chimiquement pur, comme liqueur titrée intermédiaire et en faisant agir, en retour, le permanganate centinormal. Au début, nous avons employé l'eau oxygénée, mais finalement, nous avons donné notre préférence à l'acide oxalique qu'il est facile de se procurer très pur.

Voici la technique que nous avons utilisée au cours de nos dosages de manganèse dans les tissus d'animaux intoxiqués (17).

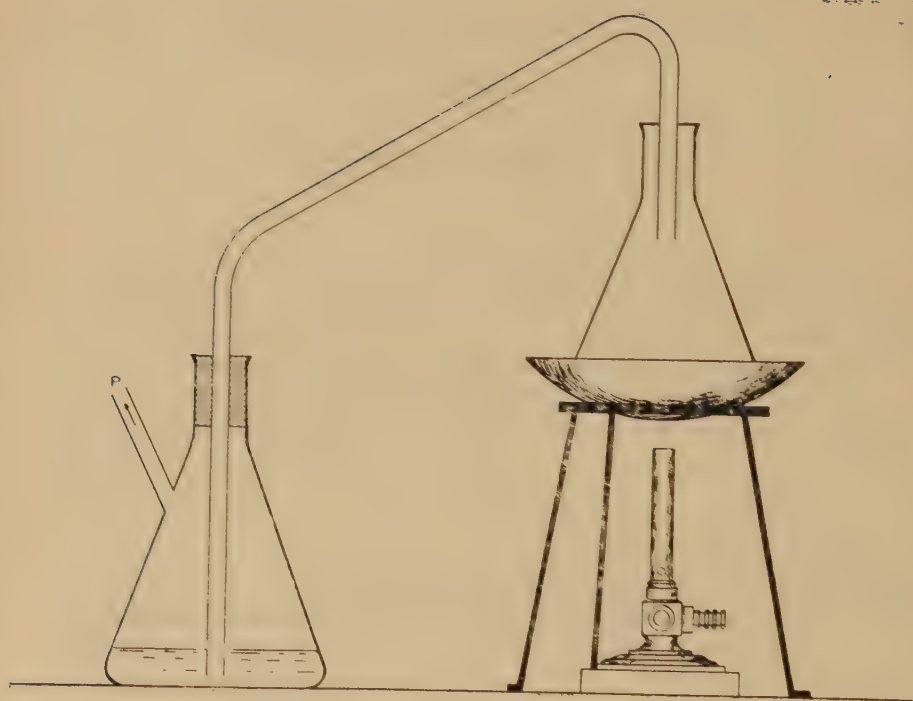


Fig. n° 1

Appareil pour l'aspiration des vapeurs acides
au cours des destructions nitro-sulfo-perchloriques.

TECHNIQUE.

a) Destruction nitro-sulfo-perchlorique.

Nous utiliserons la technique décrite par KAHANE (53), le produit est introduit dans une fiole conique en pyrex, de 250 à 500 cm³, à large cuverture, et additionné d'acide nitrique et d'acide sulfurique (pour 100 g. de substance : 50 cm³ NO₃H et 25 cm³ (SO₄ H₂)), on ajoute quelques billes de verre. — Pour éviter la mousse il nous a paru avantageux, avec certains organes (cerveau, poumon, foie) de traiter le produit par l'acide nitrique additionné d'un peu d'acide chlorhydrique, de laisser en contact une nuit et d'ajouter ensuite l'acide sulfurique.

L'attaque nitro-sulfurique est ensuite pratiquée par chauffage modéré. Quand le résidu devient brun foncé et visqueux, adhérent aux parois, il est traité par additions successives de petites quantités du mélange ClO₄H : deux parties et NO₃H : une partie ; cette phase ne nécessite qu'un chauffage modéré, la réaction perchlorique étant exothermique. — Une solution limpide et incolore est rapidement obtenue, et le chauffage est poursuivi au bain de sable, jusqu'à évaporation totale du liquide. Cette opération peut être réalisée sans dégagement de vapeurs acides dans l'atmosphère si l'on a soin de placer dans l'ouverture de la fiole le tube d'un aspirateur, du genre de l'aspirateur de Folin en relation avec une bonne trompe à eau (Fig. n° 1). Le résidu obtenu est généralement blanc ou jaunâtre. S'il présente une coloration brunâtre, il suffit de le traiter par quelques gouttes du mélange nitro-perchlorique et de chauffer jusqu'à siccité totale.

b) Formation du permanganate et dosage.

Le résidu est repris par 30 cm³ d'eau distillée. Après 15 minutes de contact et de fréquentes agitations, le liquide est filtré sur un filtre sans plis, la fiole et le filtre sont lavés à l'eau distillée jusqu'à obtention d'un volume d'environ 60 cm³. La solution est additionnée de 9 à 10 cm³ d'acide sulfurique pur, pour avoir une concentration en acide d'environ 15 p. 100, de quatre gouttes de nitrate d'argent à 10 p. 100 et de 0 gr. 25 de persulfate de potassium pulvérisé.

Le mélange est chauffé sur un bec Bunsen d'abord lentement, puis jusqu'à ébullition qui est maintenue environ dix à quinze minutes.

La coloration rose du permanganate apparaît en même temps que se décompose l'excès de persulfate. On laisse se refroidir jusqu'à 70°. Pendant ce temps la teinte du permanganate se développe et atteint son maximum.

Le liquide est alors additionné de 10 cm³ d'une solution environ N/100 d'acide oxalique (0 g. 15 acide oxalique pour 250 cm.³ H₂O distillée), dont le titre par rapport au permanganate N/100 a été déterminé avec précision.

La solution se décolore et, dans la liqueur encore chaude, on ajoute du permanganate titré jusqu'à légère teinte rose. Par différence on a la quantité de permanganate correspondant au manganèse présent dans le prélèvement. Un centimètre cube de solution N/100 de permanganate correspond à 0 mg. 109 de Mn.

Nous avons essayé cette méthode sur des doses connues de manganèse ajoutées à 50 gr. de sang humain. Une première série d'essais nous avait montré que le sang ne renferme que des traces infimes de manganèse ainsi que l'a signalé M. G. BERTRAND (7). Cet essai nous a également permis de vérifier l'absence de manganèse dans les réactifs utilisés pour la destruction de la matière organique et les opérations ultérieures.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

TABLEAU N° 1

Min en mg ajouté au sang à détruire	Min en mg dosé dans le résidu de destruction	Erreur %
1,036	1,0355	— 0,04 %
1,036	1,0355	— 0,04 %
0,777	0,763	— 1,8 %
—	0,773	— 0,5 %
—	0,773	— 0,5 %
0,518	0,512	— 1,1 %
0,518	0,5175	— 0,096 %
0,259	0,261	+ 0,77 %
0,259	0,260	+ 0,38 %
0,01036	0,0101	— 1,9 %
0,01036	0,0102	— 0,9 %
0,00304	0,00296	— 2,6 %
0,00304	0,00294	— 3,28 %
0,001036	non dosable	non dosable

Nous voyons donc que la méthode que nous proposons permet une évaluation exacte du manganèse contenu à des doses supérieures à 3 μ dans des produits biologiques. Les doses de 1 μ ne sont pas dosables avec notre méthode.

DOSAGE DU MANGANESE DANS LES OS

Pour effectuer le dosage du manganèse dans des os, il est nécessaire d'éliminer complètement le calcium qui précipite à l'état de sulfate pendant la réaction. Une petite modification de la méthode, nous a permis de réaliser cette opération.

Après destruction de la matière organique et évaporation jusqu'à siccité, on ajoute au résidu 50 cc. d'eau distillée, 10 cm³ d'acide sulfurique concentré et 40 cm³ d'alcool. On abandonne douze heures et on filtre pour séparer le sulfate. Le filtrat est reçu dans une fiole en pîrex et chauffé sur un bain-marie jusqu'à évaporation des 2/3 du liquide. Pour activer l'évaporation il est bon de mettre la fiole en relation avec une bonne trompe à vide. Dans le liquide ainsi débarrassé du calcium et de l'alcool on dose le manganèse par la technique habituelle.

A des prélèvements de 15 à 20 g. d'os de lapin normal nous avons ajouté des quantités connues de manganèse. Voici les résultats que nous avons obtenus :

TABLEAU N° 2

Mn en mg ajouté dans les os à détruire	Mn en mg dosé dans le résidu de destruction	Erreur %
0,259	0,253	— 2,3 %
0,259	0,264	+ 1,9 %
0,01036	0,01062	+ 1,9 %

ETUDE CRITIQUE DE LA TECHNIQUE PROPOSÉE

1. MECANISME DE L'OXYDATION du Mn en MnO_4H

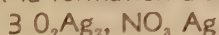
par $(\text{NO}_3 \text{ Ag} + \text{S}_2 \text{O}_8 \text{ K}_2)$

Quand on fait réagir des solutions concentrées de NO_3Ag (normales par exemple) sur une solution saturée de persulfate on constate la formation presque immédiate d'un précipité noir, partiellement à l'état colloïdal, détruit par ébullition avec NO_3H concentré ou avec SO_4H_2 concentré, réduit à froid par AsO_4H_3 , etc...

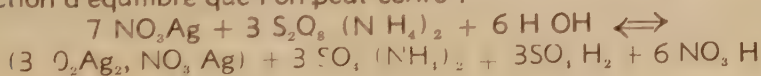


Avec des liqueurs très diluées (10 cc. $\text{NO}_3 \text{ Ag N}$, 10 dans 70 cc. de liqueur et 1 g. de persulfate) on n'obtient au contraire qu'une très légère coloration jaune brun et après quelques minutes seulement.

A. TRAVERS (77) a étudié le rôle du nitrate d'argent dans l'oxydation par le persulfate, des sels manganoux. D'après lui le mélange d'une solution de persulfate alcalin avec une solution de nitrate d'argent amènerait la formation d'un sel double, qu'il a isolé :



La réaction de formation de ce sel double serait en réalité une réaction d'équilibre que l'on peut écrire :



L'auteur indique le moyen de vérifier la réversibilité de la réaction. Si l'on ajoute au mélange ci-dessus quelques centimètres cubes d'un sel manganoux, ce qui supprime le peroxyde colloïdal du champ de la réaction, le sel manganoux est oxydé instantanément et à froid en acide permanganique. L'équilibre est détruit et la combinaison double se reforme progressivement avec une vitesse appréciable à l'œil nu. La liqueur devient, en effet, rouge vineux par suite de la superposition du col-

loïde noir à l'acide permanganique violet. La réaction s'est produite de gauche à droite pour rétablir l'équilibre ; une nouvelle addition de sel manganoux le rompt de nouveau et la teinte violet franc de l'acide permanganique réapparaît pour faire place à la coloration rouge vineux et ainsi de suite.

La combinaison double : peroxyde-nitrate d'argent alternativement détruite et reformée joue donc le rôle de catalyseur dans l'oxydation du manganèse.

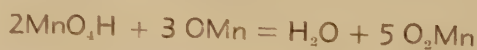
Si à une solution d'un sel manganoux dilué (1 cc. = 0 mg. 4 Mn) on ajoute à froid une pincée de ce peroxyde d'argent (O_2Ag_2) il ne se produit rien. Mais si l'on verse de l'acide nitrique ou sulfurique dilué, il y a aussitôt formation d'acide permanganique ; on perçoit en même temps l'odeur d'ozone. Le peroxyde d'argent se comporte donc, comme les peroxydes de Pb, de Bi, en transformant Mn en MnO_4H .

En observant attentivement l'oxydation du sulfate manganoux par O_2Ag_2 en milieu acide (10 %) on peut constater des traînées violettes accompagnant le dégagement des bulles de gaz ; or, ce gaz est précisément de l'oxygène ozonisé, et on sait que l'ozone oxyde les sels manganoux en MnO_4H . Il est donc naturel de supposer que l'oxydation du Mn par O_2Ag_2 est due à la formation intermédiaire d'oxygène ozonisé.

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN ACIDE SULFURIQUE

a) En milieu sulfurique, pour une acidité inférieure à 10 % et avec des liqueurs diluées (1 cc. = 0 mg. 48 Mn), on observe un précipité de peroxyde et la liqueur décantée présente une teinte rose ;

La réaction qui se passe est la suivante :



La précipitation d'un oxyde brun de manganèse est la conséquence d'une réaction secondaire entre MnO_4H d'abord formé et le sel manganoux non encore oxydé. En effet, la vitesse d'oxydation de OMn par l'oxygène n'est pas instantanée et il peut se produire une réaction entre le sel non encore oxydé et l'acide permanganique provenant de l'oxydation.

b) entre 10 et 30 % d'acide sulfurique l'oxydation en MnO_4H est totale.

c) au-delà de 30 % on obtient exclusivement un sel manganique d'après :



Ces conditions d'acidité, nécessaires à la réaction, ont été très soigneusement étudiée par TRAVERS (77), c'est pourquoi nous avons adopté la concentration de 15 %.

2. — INFLUENCE DU TEMPS D'EBULLITION

Le temps d'ébullition joue aussi un grand rôle pour la marche du dosage.

Nous avons effectué quelques expériences en prenant toujours la même quantité de manganèse et de persulfate de potassium (0 g. 25) et en faisant varier le temps d'ébullition.

TABLEAU N° 3

Temps d'ébullition en minutes	Quantité théorique de Mn en mg.	Quantité trouvée de Mn en mg.	Erreur %
1'	0,259	Dosage impossible	
2'	—	»	
3'	—	»	
4'	—	»	
5'	—	0,7085	+ 173,5 %
10'	—	0,261	+ 0,77 %
15'	—	0,257	— 1,003 %
30'	—	0,257	— 1,003 %

Après une minute d'ébullition, nous voyons apparaître la coloration rose de MnO_4K . Mais par addition de 10 cc. de solution d'acide oxalique nous n'obtenons pas la décoloration du liquide parce que du persulfate reste encore dans la solution et oxyde l'acide oxalique en donnant CO_2 et H_2O .

La même chose se passe après 2, 3, 4 minutes d'ébullition.

Après 5 min. d'ébullition et addition d'acide oxalique, nous obtenons une décoloration, mais, au titrage, nous remarquons que le résultat est entaché d'une grosse erreur par excès. cela s'explique par la présence d'une petite quantité d'oxydant non décomposé.

Après 10 min. d'ébullition et addition de 10 cm^3 de solution d'acide oxalique, nous obtenons une décoloration totale et un résultat exact. Même si on continue l'ébullition pendant 15 et 30 min. les résultats restent bons.

CHAPITRE V

**APPLICATION DE LA TECHNIQUE AU DOSAGE DU MANGANESE
DANS LE SANG
ET DANS DIVERS ORGANES D'ANIMAUX NORMAUX**

CHAPITRE V

APPLICATION DE LA TECHNIQUE AU DOSAGE DU MANGANESE DANS LE SANG ET DANS DIVERS ORGANES D'ANIMAUX NORMAUX

En possession de la technique de dosage du manganèse dans les produits biologiques nous l'avons d'abord appliquée à la détermination du manganèse normal de divers tissus.

Le premier produit sur lequel ont porté nos essais a été le sang humain. Nous avons effectué de nombreux dosages sur des échantillons de sang d'origines diverses et, dans tous les cas, nous avons constaté que la teneur en manganèse était très faible. Ceci d'ailleurs correspond aux faits déjà connus sur la teneur du sang en manganèse.

LE MANGANESE DANS LE SANG

Cette question a fait l'objet de nombreux et importants travaux. La première indication relative à la présence du manganèse dans le sang est due à WURZER (82) qui en 1830 montra la présence de Mn dans le charbon provenant de sang humain. L'action catalytique du manganèse fit attribuer une grande importance à la présence de ce métal dans les produits biologiques et il s'institua bientôt à ce sujet une polémique sur le rôle physiologique du manganèse. Divers auteurs ont en effet attribué au manganèse normal du sang des propriétés d'agent d'oxydation, accessoire de l'hémoglobine, en se basant sur l'existence de la pinnaglobine de GRIFFITHS con-

tenue dans la lymphe de certains lamèllibranches. De là, on est passé à l'emploi thérapeutique du manganèse comme adjuvant des médicaments ferrugineux, dans les cas de chlorose où un déficit en manganèse était signalé (HANNON, PETREQUIN, BURIN DU BUISSON). Ces travaux donnèrent un nouvel essor aux recherches sur le manganèse du sang qui furent effectuées par GLENARD (40), BECHAMP (4), BONNEWYN (10), POLLACCI (64), CAMPANI (13), RICHE (66), MAUMENE (59), PICHARD (63). Nous ne pouvons citer tous les résultats publiés, souvent contradictoires d'ailleurs.

Les remarquables recherches de GABRIEL BERTRAND (6) devaient mettre les choses au point. Grâce à une technique minutieusement étudiée, il put éviter les causes d'erreurs qui provoquaient la divergence des résultats antérieurs. Dans certains cas, en effet, les doses importantes de manganèse signalées par les auteurs provenaient du manganèse contenu dans les réactifs insuffisamment purifiés. L'emploi d'une méthode de dosage spécifique permettait égrèment une grande précision dans les résultats.

Nous avons indiqué, par ailleurs, le principe et la technique de dosage du manganèse dans les produits biologiques utilisés par GABRIEL BERTRAND, la méthode que nous avons utilisée n'en diffère que par la manière dont est effectuée la minéralisation des tissus et le dosage du permanganate formé aux dépens du manganèse.

Nous rappellerons ci-dessous les chiffres obtenus par GABRIEL BERTRAND et qui ont trait à la répartition du manganèse dans le sang. Il est à remarquer que les teneurs, toujours très faibles, montrent une prépondérance marquée pour les globules.

Dans une expérience préliminaire, il opère simplement sur le plasma et les globules obtenus par une puissante centrifugation ; dans une seconde expérience il a, en outre, lavé les globules à quatre reprises différentes par centrifugation avec une solution de chlorure de sodium à 9 g. par litre ; il a obtenu les résultats suivants :

TABLEAU N° 4

Origine	Poids de substance analysée en g.	Poids de Mn trouvé en mg.	Mn par kilo en mg.
plasma (exp. 1)	100	0,002	0,02
plasma (exp. 2)	80	0,002	0,06
globules (exp. 1)	100	0,006	0,05
globules (exp. 2)	80	0,004	0,025

Nous avons pratiqué un grand nombre d'essais de dosage du manganèse du sang au moyen de notre technique. Dans tous les cas, nous avons obtenu des résultats, en accord avec ceux publiés par GABRIEL BERTRAND, indiquant une teneur inférieure à 0 mg. 003 pour 100 dans le sang total.

Néanmoins, la présence du manganèse normal est indubitable et on peut admettre une teneur voisine de 0 mg. 025 par litre de sang. Nous rappelons d'ailleurs que cette faible teneur du sang humain normal maintes fois vérifiée, a été utilisée par nous au cours de nos expériences de contrôle de la méthode de dosage dans les produits biologiques que nous proposons dans ce travail.

Nos expériences devant porter sur des lapins, nous avons effectué des dosages sur les organes d'un lapin normal (lapin n° 1).

Les chiffres figurent dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU N° 5

LAPIN N° 1

LAPIN NORMAL

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr d'organe
Foie.....	60	0,049	0,081
Cœur.....	17	0,0051	0,03
Reins.....	20	0,0034	0,017
Poumons.....	18,5	traces	traces
Cerveau.....	9,5	0,064	0,673
Rate.....	1,85	traces	traces
Muscles.....	38	0,0045	0,011
Langue.....	5,6	traces	traces
Peau + Poils.....	40	0,0031	0,0077
Bile.....	1	0,003	0,3
Vessie.....	20	0,004	0,020
Testicules.....	3,65	traces	traces
Surrénales.....	0,15	—	—
Os.....	15,4	traces	traces
Sang.....	23	traces	traces

On remarquera la teneur assez élevée du foie, de la bile, et surtout du cerveau. Nous retrouverons cette répartition chez les animaux intoxiqués. Mais par contre, certains organes qui, à l'état normal, ont une teneur en manganèse extrêmement faible, par exemple : poumons, rate, testicules, présentent chez les animaux intoxiqués une teneur très notable.

TABLEAU N° 6

Organes	Mn en mg pour 100 g d'organe	Mn en mg d'organe pour 100 g
	Chiffres trouvés par nous	Chiffres trouvés par M. G. Bertrand
Foie.....	0,258	0,29
(Veau)	0,26	
Foie.....	0,29 ₂	0,293
(Bœuf)	0,31	
	0,30	
Reins.....	0,12	0,12
(Bœuf)	0,13	
Langue.....	0,28	—
(Mouton)		
Cerveau.....	0,157	—
(Mouton)		
Cœur.....	0,13	0,14
(Bœuf)	0,126	
Rate.....	0,147	—
(Bœuf)	0,14	

Nous avons, d'autre part, dosé le manganèse dans un certain nombre d'organes de divers animaux normaux. Les résultats figurent au tableau ci-dessous. Nous avons indiqué dans une colonne les chiffres trouvés pour certains de ces organes par M. G. BERTRAND ; les résultats sont concordants

CHAPITRE VI

**EXPERIMENTATION
SUR LES ANIMAUX**

CHAPITRE VI

EXPERIMENTATION SUR LES ANIMAUX

Nous devons signaler au début de ce chapitre, les résultats les plus intéressants obtenus jusqu'ici sur les animaux.

SCHWARTZ et PAGELS (71) ont montré que la pyroïusite naturelle provoque un accroissement du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies dans le premier mois, puis une diminution dans les mois suivants, chez le lapin et le cobaye.

Les recherches de G. BÉRTRAND et MEDIGRICEANU (7) sur l'élimination du manganèse les amènent aux conclusions suivantes :

« Le manganèse introduit par voie sous-cutanée diffuse rapidement dans tout l'organisme et les divers tissus de l'animal (lapin) s'en imprègnent temporairement. L'élimination se fait surtout par la bile, et aussi par la muqueuse du tube digestif. Une petite portion de métal passe dans les urines, mais ce mode d'élimination est beaucoup moins important. »

D'après M. FINDLEY (32), l'administration parentérale d'une dose de 10 à 60 milligrammes de chlorure de manganèse produit la mort d'un lapin en 24 ou 48 heures. L'examen anatomique montre une hépatite aigue avec foyers de nécrose et dégénérescence graisseuse.

MELLA (60) fit porter l'expérimentation sur quatre singes, il les intoxiqua pendant un an par injections intraperitonéales d'une solution de chlorure de manganèse. Les animaux présentèrent d'abord des mouvements choréïques, puis, un syndrome parkinsonien typique. Les examens histologiques pratiqués sur le système nerveux montrèrent des lésions considérables des cellules du corps strié : elles étaient atrophiées en picnose ou vacuolisées.

Il est à noter que chez deux animaux existaient des hépatites aiguës avec foyers nécrotiques, épanchements sanguins, et début de cirrhose. Les cerveaux de ces singes contenaient 10 fois plus de manganèse qu'à l'état normal et le foie 15 fois plus.

A.-M. GRUNSTEIN et NINA POPOWA (41) firent, sur quatre lapins des expériences fort importantes. Les animaux furent soumis, pendant un temps variant d'un mois et demi à quatre mois à un régime comportant deux ou trois milligrammes de bioxyde de manganèse. Il est curieux de noter que trois lapins ne présentèrent aucun signe nerveux alors que, dans tous les cas, il existait de graves lésions du système nerveux central. L'auteur signale qu'une de ces bêtes mit bas cinq petits : deux périrent les tout premiers jours, les trois autres vécurent un mois et présentèrent des troubles nerveux. L'autopsie des animaux sacrifiés ou morts spontanément permit de constater les lésions suivantes : dégénérescence des cellules nerveuses, de la moëlle, du bulbe, de la protubérance, des cellules de Purkinje, du cervelet, des tubercules quadrijumeaux du thalamus, des couches optiques, du noyau caudé, du putamen, du globus pallidus, de l'écorce cérébrale. Les altérations du corps strié étaient les plus marquées et ceci confirme les travaux de MELLA (60).

Les altérations vasculaires constantes étaient l'hyperplasie cellulaire avec prolifération de l'intima et de l'adventice. Dans un cas, existait une infiltration lymphocytaire dense autour des vaisseaux. Les lésions des méninges étaient celles d'une leptoméningite chronique. Elles s'accompagnaient dans quelques cas des petits épanchements sanguins. Les cellules épithéliales des plexus choroïdes étaient dégénérées.

L'expérimentation démontre chez l'animal la toxicité du manganèse pour le système nerveux central et en particulier pour le corps strié, pour le foie et les reins.

A. POLICARD (65) a fait une étude, par la méthode histospectrographique, sur la fixation du manganèse dans l'intoxication expérimentale par le bioxyde de manganèse. Il a surtout employé la raie 2.576 U. A. ; les raies 2.593 et 2.605 pouvant être confondues avec celles du fer et les raies 2.798 et 3.801 avec celles du magnésium.

Chez le rat ayant ingéré 0 gr. 5 de bioxyde de manganèse par jour, sans trouble aigu ou modification de l'état général, on note une accumulation nette du manganèse dans le cerveau, une fixation par le poumon et le testicule ; présence dans le rein et le foie.

Des expériences faites sur les animaux par H. HENDRYCH et K. KLIMESCH (43) montrent que des doses fortes de citrate de manganèse et de chlorure de manganèse transforment les troubles du foie en cirrhose. Dans l'intoxication chronique au manganèse les lésions des reins sont graves.

EXPERIENCES PERSONNELLES

Nous avons utilisé comme animaux d'expérience des Lapins et des Cobayes auxquels nous avons administrés des dérivés du manganèse par des voies diverses.

Le plus fréquemment, nous avons utilisé la voie digestive, soit en mélangeant le produit avec les aliments, soit en l'introduisant directement dans l'estomac par une sonde.

La voie respiratoire a été employée sur plusieurs petits animaux (cobayes, jeunes lapins) au moyen d'un dispositif qui sera décrit plus loin. Dans ce cas, il y a également absorption du manganèse par voie digestive, du fait que l'animal lèche son pelage souillé du produit.

Enfin, dans quelques cas, nous avons utilisé la voie sous-cutanée pour étudier la localisation de certains dérivés solubles. Ce mode d'administration a été limité par les réactions tissulaires ; c'est ainsi que nous avons observé la production d'abcès après injection de permanganate.

Un grand nombre de nos expériences ont porté sur le bioxyde de manganèse en raison de l'emploi fréquent de ce produit dans l'industrie et des accidents qui ont été signalés chez les ouvriers qui le manipulent.

En règle générale les animaux n'ont pas présenté, au cours des expériences, de symptômes particuliers. Dans un des derniers cas étudiés (lapin n° 15), nous avons pratiqué une série d'examen hématologiques qui ont permis de déceler des modifications notables dans les caractéristiques hématologiques.

Nous avons effectué suivant la technique proposée, le dosage du manganèse dans les organes prélevés à l'autopsie des animaux.

Les résultats de ces dosages, ainsi que les diverses observations faites au cours des expériences sont rassemblés dans les pages qui suivent.

a) INTOXICATION AU CHLORURE DE MANGANESE
PAR VOIE BUCCALE

(lapin n° 2)

Une lapine du poids de 1.885 gr. reçoit, à l'aide d'une sonde œsophagienne une solution de chlorure de manganèse. ..

Le 1^{er} jour : 10 cc. de solution à 5 % ;

Le 2^e jour : 10 cc. de solution à 10 % ;

Le 3^e jour : 10 cc. de solution à 20 % ;

Le 4^e jour : 10 cc. de solution à 20 %,

soit au total 5 g. 50 de Cl_2Mn .

L'animal ne présente au début aucun symptôme net ; à partir du troisième jour, il paraît un peu abattu et le quatrième jour, peu après la dernière absorption, il est complètement inerte, il ne réagit que faiblement aux excitations et il demeure dans la position qu'on lui donne. C'est ainsi qu'il est resté plusieurs minutes couché sur le dos. Il est pourtant susceptible de mouvements spontanés et n'est pas paralysé. Il paraît être dans un état voisin du coma. La mort survient au cours de la nuit.

A l'autopsie, on constate une cirrhose du foie, une hypertrophie de la rate et une coloration foncée des reins.

Le dosage du manganèse dans ces organes donne les résultats consignés dans le tableau n° 7.

TABEAU N° 7

LAPIN N° 2

5 g. 50 de Cl_2Mn par voie bucale

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	63,7	4,05	6,3
Cœur.....	7,2	4,46	61,9
Reins.....	18,5	1,77	9,5
Poumons.....	19,2	0,53	2,75
Cerveau.....	9,7	0,043	0,443
Rate.....	1,15	0,51	44,3
Muscles.....	37,2	0,16	0,43
Langue.....	2	0,059	2,95
Peau + Poils.....	23,3	0,84	3,60
Bile.....	1,1	0,119	10,8
Ovaires.....	3,7	0,059	1,61
Surrénales.....	0,15	0,076	50,6
Os.....	21,5	0,10	0,46
Dents.....	0,5	0,007	1,4
Ongles.....	0,35	0,008	2,28
Moëlle osseuse.....	1	0,103	10,3

L'absorption du chlorure de manganèse par voie buccale, à une dose ayant provoqué la mort, entraîne une localisation très particulière du métal. Le cœur, contenant le sang, est très riche en manganèse, mais il faut remarquer la teneur considérable de plusieurs petits organes : rate, surrénales, moelle osseuse. Une élimination notable du manganèse a lieu par la bile et on en retrouve dans la peau, les poils, les phanères.

Le cerveau, par contre, a une teneur relativement très faible, de même ordre que celle du muscle et bien inférieure à celle du foie. Cette observation se renouvellera dans tous les cas d'absorption de fortes doses de manganèse pendant un temps relativement court.

b) INTOXICATION PAR LE SULFATE DE MANGANESE

a) par voie buccale.

(lapin n° 3)

Lapin mâle du poids de 1.720 gr. à l'origine de l'expérience. L'animal absorbe chaque jour, pendant 3 mois, 2 gr. de sulfate de manganèse ajouté en solution à l'alimentation journalière (son, légumes hachés, etc...)

L'animal n'a présenté aucun symptôme anormal, son poids, déterminé de semaine en semaine, a augmenté régulièrement pour atteindre 2.147 gr. au moment où il a été sacrifié.

Les organes prélevés à l'autopsie étaient d'aspect normal à part un peu de dégénérescence graisseuse du foie et de l'hypertrophie de la rate.

Le dosage du manganèse a donné les résultats suivants :

TABLEAU N° 8

LAPIN N° 3

Sulfate de manganèse administré *per os* pendant 3 mois

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	110	0,35	0,318
Cœur.....	15	0,07	0,46
Reins.....	15,5	0,07	0,45
Poumons.....	26,5	0,038	0,14
Cerveau.....	9,5	0,130	1,36
Rate.....	1,95	traces	traces
Muscles.....	100	0,239	0,239
Langue.....	9	0,0059	0,065
Peau + Poils.....	75	0,231	0,308
Testicules.....	3,45	traces	traces
Surrénales.....	0,25	traces	traces
Os.....	12,7	traces	traces
Sang.....	10	0,018	0,18

Les chiffres du tableau n° 8 montrent que le sulfate de manganèse ne s'accumule pas sensiblement dans les organes, malgré la grande durée de l'intoxication et la haute dose de sulfate ingéré.

Par rapport aux chiffres du lapin normal, on constate seulement un pourcentage plus élevé dans le cerveau, le rein, le cœur.

b) SULFATE DE MANGANESE PAR VOIE SOUS-CUTANEE

(lapin n° 4).

Ce lapin mâle, du poids de 1.620 gr., a reçu 2 gr. de sulfate de manganèse sous forme de solution à 10 p. 100 en injection intramusculaire dans la cuisse. Il s'agissait d'un animal atteint d'une grave infection intestinale et la mort est survenue 10 heures après l'injection. A l'autopsie, on trouve un épanchement séreux très abondant dans le péritoine et des lésions du foie et des poumons étrangères à l'intoxication manganique. Nous avons pu, dans un frottis des ganglions, déceler quelques bacilles de Koch.

Le dosage du manganèse dans les organes a fourni les résultats réunis dans le tableau n° 9. Le prélèvement de sang a été fait par ponction cardiaque peu avant la mort de l'animal.

Nous pensons que la mort de l'animal ne peut être attribuée à l'intoxication par le manganèse mais est due probablement à l'infection préexistante. Néanmoins, il nous a paru intéressant d'étudier la répartition du produit injecté, celui-ci ayant eu un temps suffisant pour diffuser dans tout l'organisme.

Dans les résultats de ce tableau, il y a lieu de noter :

1° La quantité importante de manganèse retrouvée dans tous les organes, le produit injecté n'ayant pas été éliminé ;

2° La prépondérance marquée de certains tissus : foie, rate, surrénales, et en particulier la moelle osseuse ;

3° Dans cette intoxication aiguë, la teneur du cerveau est relativement faible, ce qui constitue une exception dans nos observations d'intoxication manganique, mais que nous avons déjà notée dans l'intoxication rapide par $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$;

4° Nous n'avons cité qu'à titre documentaire les résultats trouvés pour la peau et le muscle, le prélèvement ayant par erreur été fait trop près du lieu d'injection.

TABLEAU N° 9

LAPIN N° 4

Injection intramusculaire de 2 gr. de sulfate de manganèse

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	40	4,45	11,12
Cœur.....	8	0,38	4,75
Reins.....	12	0,43	3,58
Poumons.....	10	0,234	2,34
Cerveau.....	6,9	0,076	1,101
Rate.....	0,5	0,021	4,2
Muscles.....	22,1	20,5	92,7
Langue.....	2,1	0,0218	(mrs le injecté) 1,03
Peau + Poils.....	15	4,95	33,0
Yeux.....	3,5	traces	traces
Testicules.....	3,40	0,055	1,6
Surrénales.....	0,2	0,010	5,0
Os.....	22	0,212	0,96
Dents.....	1,2	traces	traces
Ongles.....	1	—	—
Sang.....	33	0,95	2,87
Moëlle osseuse.....	1,2	0,076	6,33

INTOXICATION PAR LE PERMANGANATE DE POTASSIUM PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

(lapin n° 5)

Lapin mâle du poids de 1.290 gr., auquel est administré une injection intramusculaire de 20 cc. de solution de permanganate de potassium à 5 p. 100.

L'animal succombe en 27 heures et en présentant à la cuisse injectée un volumineux abcès contenant du pus jaune brunâtre.

Le sang a été prélevé par ponction cardiaque quelques heures avant la mort. A l'autopsie, on observe une hypertrophie de la rate et une coloration anormale des surrénales qui sont brunâtres.

Les résultats des dosages du manganèse dans les organes sont consignés dans le tableau n° 10. On remarquera la présence de quantités importantes de manganèse dans le cœur, la rate et surtout une quantité, relativement énorme, dans les surrénales.

Quelques cas d'intoxication par adsorption de permanganate ont été signalés :

V. PALMIERI (62) a décrit une intoxication mortelle par le MnO_4K , chez un homme de 25 ans, avec environ 10 g de permanganate de potassium mélangé dans le vin. La mort survint trois jours après, des suites d'une péritonite.

BALAZS (3) relate plusieurs cas de suicide avec le permanganate de potassium. L'importance toxicologique du permanganate, écrit-il, est attribuée à son action caustique. Une autre intoxication mortelle par le permanganate a été signalée par ANDERS. Il s'agissait d'une femme de 25 ans qui mourut en deux jours, après avoir avalé une grande quantité de permanganate cristallisé. La cause de la mort fut, paraît-il, une hémorragie provoquée par l'action caustique du permanganate.

Von SIEGMUND (74) a signalé une intoxication par le permanganate absorbé à haute doses par voie buccale, intoxication suivie de mort. Il attribue l'action toxique non seulement au manganèse mais aussi à l'excès d'ion potassium en circulation dans le sang. D'après d'autres auteurs l'action toxique du permanganate, par voie digestive, serait due à la causticité de la potasse qui se forme au contact

TABLEAU N° 10

LAPIN N° 5

Injection *intramusculaire* de 20 cm³ d'une solution
de MnO₄K à 5 pour 100

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	43	0,010	0,023
Cœur.....	6	0,308	5,1
Poumons.....	12	0,098	0,81
Reins... ..	8	0,038	0,47
Cerveau.....	8	0,011	0,13
Rate.....	1,1	0,032	2,9
Muscles.....	28	0,114	0,4
Peau + Poils.....	32	0,092	0,287
Testicules.....	2,5	traces	traces
Surrénales.....	0,2	0,0218	10,9
Thyroïdes.....	0,015	négative	négative
Os.....	24	traces	traces
Sang.....	39	0,076	0,19
Urines.....	10	0,027	0,27

des matières organiques en même temps qu'il y a réduction du permanganate.

D'une manière générale on considère qu'il faut une dose de 10 à 20 gr. de permanganate de potassium pour causer une intoxication mortelle chez l'homme.

D'après STZRYOWSKI le traitement de cette intoxication varie suivant la nature du produit ingéré (solution ou sel cristallisé) et le temps qui s'est écoulé depuis l'absorption. Quand celle-ci est récente et a eu lieu sous forme de solution, on donnera du sulfite de sodium en solution à 2 %. Au contraire s'il s'agit de produit cristallisé ou d'un traitement tardif, on administrera des produits émollients destinés à combattre l'action caustique du permanganate (kaolin délayé dans de l'eau tartrique, mucilage de graine de lin etc...)

Nous avons eu, au cours de notre travail, l'occasion d'étudier un cas d'intoxication, chez l'homme, par le permanganate absorbé dans un but de suicide.

Il s'agissait d'un homme ayant absorbé 9 paquets de permanganate (la dose n'a pu être précisée) il s'agissait sans doute de paquets de 0,25 ou 0,50 g. soit environ 2 à 5 g. de permanganate).

L'absorption a eu lieu vers 9 heures du matin, le malade a été admis à l'hôpital et traité par un lavage d'estomac. Un prélèvement de sang a été effectué à midi et nous y avons pratiqué, suivant notre technique, le dosage du manganèse.

Nous avons trouvé une teneur de :

0 mg. 225 de Mn pour 100 g. de sang total.

La teneur normale du sang en manganèse étant de l'ordre de 0 mg. 0025 pour 100 g., on voit que le sang contenait une quantité relativement importante de manganèse. Le malade est sorti de l'hôpital immédiatement après la prise de sang, en bonne santé apparente et a été perdu de vue.

Nous tenons à adresser nos bien vifs remerciements à M. le Professeur DUVOIR, Médecin des Hôpitaux, et à son Chef de Laboratoire M. le Docteur VALENTIN, qui nous ont communiqué l'observation de ce malade et confié le prélèvement de sang.

Quelque temps après, nous avons observé un autre cas curieux d'absorption de permanganatè. Malheureusement, il ne nous a pas été possible de connaître les détails de cette intoxication qui présentait un caractère assez particulier.

Une femme de 29 ans est admise à l'hôpital Boucicaut, au service de chirurgie, pour les suites d'une fausse couche. Il est pratiqué un curettage. La malade présente une anurie totale qui ne cède pas aux moyens thérapeutiques habituels. L'urée dans le sang est élevée: 2 g., 75. Une décapsulation d'un rein est alors pratiquée mais n'aboutit à aucun résultat, l'urée se maintient au même taux et atteint 3 g. 50 le lendemain de l'opération. La mort survient dans la soirée.

La malade a avoué, peu avant sa mort, avoir pratiqué un traitement au permanganate, dans un but abortif, sans indiquer la dose employée et le mode d'administration. Cela nous a donné l'idée d'effectuer le dosage du manganèse sur les caillots sanguins qui restaient comme résidus des dosages d'urée et que nous avons conservés, à tout hasard, pour des recherches toxicologiques éventuelles.

Le dosage pratiqué sur 10 g de caillot a donné une teneur de **2 mg 25 de Mn pour 100 g.**

Cette teneur est considérable, nous ne l'avons jamais observée dans le sang au cours de nos essais sur les animaux. Il ne nous a pas été possible, malheureusement, d'établir jusqu'à quel point l'intoxication manganique a joué un rôle dans les accidents qui ont causé la mort de la malade. Mais des renseignements recueillis par la suite nous ont appris que l'ingestion de permanganate était fréquemment employée dans certains pays de l'Europe centrale, dans un but abortif.

INTOXICATION PAR LE BIOXYDE DE MANGANESE PAR VOIE DIGESTIVE

Ces intoxications ont été réalisées de la manière suivante. L'animal recevait chaque jour, dans son alimentation, une quantité donnée de bioxyde de manganèse. Les produits commerciaux étant souvent constitués par des poudres de finesse variable, nous avons, pour toutes ces expériences, employé un bioxyde préparé par nous. Une solution de permanganate de potassium 1/15 était réduite à chaud par l'alcool éthylique. Le précipité obtenu était lavé et séché, il constituait une poudre fine se mélangeant très facilement aux aliments des animaux et y adhérant énergiquement. Ce produit était le plus souvent mélangé avec du son légèrement humide. Toutefois, pour faire absorber aux animaux des quantités importantes de bioxyde, nous avons incorporé le produit à l'ensemble de la ration journalière (légumes coupés, etc...), contenue dans un récipient, et dont on vérifiait l'absorption totale, les animaux étant maintenus dans des cages individuelles.

LAPIN N° 6

Lapin mâle du poids de 1.860 grs. Cet animal a absorbé pendant deux mois du bioxyde de manganèse à la dose journalière de 0 gr. 50 au début, puis de 1 g. et finalement de 2 g. Le traitement a duré deux mois et l'animal fut sacrifié par asphyxie. Au cours de l'intoxication, l'animal n'a présenté aucun symptôme notable et son poids s'est accru de 230 g, ce qui est normal, l'animal s'alimentant très copieusement.

A l'autopsie, on remarque une hypertrophie du foie qui est jaunâtre. Les reins présentaient un aspect congestif et une teinte rouge brunâtre. Le sang a été prélevé par ponction cardiaque quelques minutes avant la mort de l'animal. Les résultats des dosages pratiqués sur les organes sont consignés dans le tableau n° 11. On remarquera la teneur élevée de la bile, du foie et de la moelle osseuse.

TABLEAU N° 11

LAPIN N° 6

Absorption de bioxyde de manganèse *per os* pendant 2 mois,
aux doses journalières de 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr.

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	63,5	2,49	3,92
Cœur.....	14	0,033	0,271
Reins.....	15,1	0,152	1,0
Poumons.....	20	0,015	0,075
Cerveau.....	6,5	0,07	1,07
Rate.....	1,95	traces	traces
Muscles.....	15	0,0817	0,544
Peau + Poils.....	11	0,164	1,49
Langue.....	1,3	0,004	0,3
Bile.....	1,1	0,28	25,4
Vessie.....	50,8	0,34	0,66
Yeux.....	4	traces	traces
Testicules.....	4,5	0,032	0,71
Surrénales.....	0,5	traces	traces
Dents.....	1,5	traces	traces
Os.....	6,8	0,065	0,95
Moëlle osseuse.....	1,3	0,0436	3,353

LAPIN N° 7

Lapin mâle du poids de 2.935 g, qui est soumis à l'intoxication par le bioxyde de manganèse à raison de 1 g. par jour pendant trois mois. Son poids s'abaisse à 2.740 g. Il a été sacrifié et le dosage du manganèse pratiqué sur les organes a donné les chiffres figurant au tableau n° 12.

TABEAU N° 12

LAPIN N° 7

Absorption de bioxyde de manganèse *per os*
pendant trois mois, à la dose journalière de 1 gr.

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	67	0,63	0,94
Cœur.....	8	0,15	1,87
Reins.....	17	0,23	1,35
Poumons.....	15	0,12	0,8
Cerveau.....	10,6	0,32	3,01
Rate.....	2,1	traces	traces
Muscles.....	102,2	0,49	0,47
Langue.....	5,8	0,053	0,91
Peau + Poils.....	100	2,20	2,20
Testicules.....	5,25	0,022	0,41
Os.....	29,2	0,102	0,34
Sang.....	58	0,15	0,25

Cette fois, on note la présence de fortes quantités de manganèse dans le foie, le cerveau, la peau, le cœur et les muscles, y compris la langue.

Il y a lieu de noter que l'animal a subi un léger amaigrissement pendant la durée de l'intoxication. Cela provient en partie de la répugnance qu'il avait pour absorber les aliments souillés de manganèse.

LAPIN N° 8

Cet animal, d'un poids initial de 1.575 g, a été soumis pendant 5 mois à l'ingestion quotidienne d'environ 2 g. de bioxyde de manganèse mélangé aux aliments. Au bout de 5 mois, son poids est passé à 2.190 g. ce qui indique un accroissement inférieur à la normale. L'animal est sacrifié.

A l'autopsie, on note l'absence de graisses. Le dosage du manganèse pratiqué sur les principaux organes donne les chiffres figurant au tableau n° 13.

Il y a une quantité considérable de manganèse dans les surrénales, la bile, les testicules, le cerveau et des quantités notables dans les muscles, le cœur, les poumons, la peau et les poils.

TABLEAU N° 13

LAPIN N° 8

Absorption de bioxyde de manganèse *per os*
pendant cinq mois, à la dose journalière de 2 gr.

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	58,5	0,56	0,95
Cœur.....	9,7	0,25	2,5
Reins.....	13,3	0,256	1,9
Poumons.....	20	0,34	1,7
Cerveau.....	7,8	0,46	5,8
Rate.....	1,75	traces	traces
Muscles.....	70,5	0,32	0,45
Langue.....	6,5	0,063	0,96
P. au.....	19	0,51	2,6
Poils.....	13	0,507	3,9
Bile.....	0,2	0,108	54,0
Vessie.....	66,5	0,087	0,13
Yeux.....	6,3	0,075	1,19
Testicules.....	8,3	0,099	11,9
Surrénales.....	0,25	0,047	18,8
Sang.....	41	0,11	0,26

BIOXYDE DE MANGANESE EN SUSPENSION HUILEUSE PAR VOIE DIGESTIVE

Dans une autre série d'expériences, nous avons utilisé une suspension de bioxyde de manganèse commercial dans l'huile d'olive (1). Ce liquide était administré à l'animal au moyen d'une sonde œsophagienne. De cette manière, l'absorption nous paraissait plus complète et plus rapide et l'animal s'alimentait normalement.

Malheureusement, à plusieurs reprises, les animaux ont rejeté la sonde et provoqué l'introduction du mélange dans le poumon. Ce qui a déterminé rapidement leur mort par asphyxie consécutive à un œdème du poumon. De plus, le poumon étant souillé de produits manganiques, il était impossible d'y pratiquer le dosage du manganèse.

(1) Suspension de O_2 Mn dans l'huile d'olive.

O_2 Mn R. P. 8 g.

Huile d'olive 450 g.

LAPIN N° 9

Cet animal a reçu, en 6 jours, trois doses de 10 cm³ de l'huile au manganèse. Il a succombé au cours de la dernière opération.

Le tableau n° 14 donne la teneur en manganèse des principaux organes.

On remarquera la teneur assez élevée du cœur et du foie.

TABLEAU N° 14

LAPIN N° 9

Administration *per os* d'une suspension huileuse de bioxyde de manganèse au moyen d'une sonde œsophagienne (3 doses)

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	50	0,63	1,26
Cœur.....	5,5	0,21	3,8
Reins.....	9,4	0,11	1,1
Cerveau.....	9	0,06	0,66
Rate.....	1,3	0,003	0,23

LAPIN N° 10

Cet animal a reçu 6 doses de 15 cm³ de l'huile au manganèse, deux jours en deux jours. Il a succombé à la suite de l'introduction de l'huile dans le poumon à la sixième opération.

Le dosage du manganèse pratiqué dans les organes a fourni les chiffres figurant au tableau n° 15.

TABLEAU N° 15

LAPIN N° 10

Administration *per os*
d'une suspension huileuse de bioxyde de manganèse
au moyen d'une sonde œsophagienne (6 doses)

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	58,5	0,686	1,17
Cœur.....	6,2	0,272	4,38
Reins.....	13,1	0,654	4,99
Cerveau.....	9	0,114	1,26
Rate.....	0,8	0,065	8,125
Muscles.....	33,5	0,13	0,38
Langue.....	1,7	0,038	2,23
Peau + Poils.....	38	0,43	1,131
Yeux.....	4,9	0,081	1,65
Testicules.....	4,1	0,087	2,12
Surrénales.....	0,40	traces	traces
Dents.....	0,7	traces	traces
Ongles.....	1	traces	traces
Os.....	8	0,016	0,2
Sang...	Globules	12,3	0,087
	Serum...	9,2	0,038
Moëlle osseuse.....	0,90	0,015	1,66

Noter la teneur élevée de la rate, des reins, du cœur, des testicules, de la moëlle osseuse.

PASSAGE DU MANGANESE CHEZ LE FŒTUS

Nous avons fait absorber à une lapine du bioxyde de manganèse à la dose de 2 g. par jour pendant 6 semaines. Cette lapine a mis bas 6 petits qui n'ont vécu que quelques heures.

Le dosage du manganèse a été pratiqué sur deux groupes de trois petits, détruits en totalité, et a donné les résultats suivants :

Poids du prélèvement	Manganèse en mg. dans le prélèvement	Manganèse en mg. pour 100 grs
—	—	—
145	0,436	0,3
140	0,43	0,3

On voit donc que la teneur en manganèse des fœtus est assez élevée, elle se rapproche de la teneur des organes d'animaux intoxiqués.

Il n'a pas été possible d'attribuer avec certitude à l'intoxication manganique la mort des petits, mais celle-ci a très probablement joué un rôle. Il nous a paru que les petits étaient moins vigoureux que d'habitude.

Nous avons d'autre part dosé le manganèse dans les corps de quatre petits lapins normaux, et nous avons trouvé :

Poids du prélèvement	Manganèse dans le prélèvement	Manganèse en mgr. pour 100 g.
—	—	—
180	traces	traces

INTOXICATION PAR LE BIOXYDE DE MANGANESE PAR VOIE RESPIRATOIRE

Ces expériences ont été réalisées avec le dispositif suivant : une trompe à eau, fonctionnant comme trompe soufflante, envoie un courant d'air qui passe : 1° dans un barboteur de sécurité destiné à arrêter les gouttelettes d'eau entraînées ; 2° dans un barboteur de Durand, de forme large, contenant du bioxyde en poudre très fine. Le courant d'air chargé de poussière est amené, par un tube de caoutchouc, à la cloche contenant l'animal en expérience. Cette cloche, de 5 litres environ de capacité, repose sur une plaque de verre rodée. Elle porte à sa partie supérieure, un orifice fermé par un bouchon traversé par deux tubulures, l'une sert à l'arrivée de l'air chargé

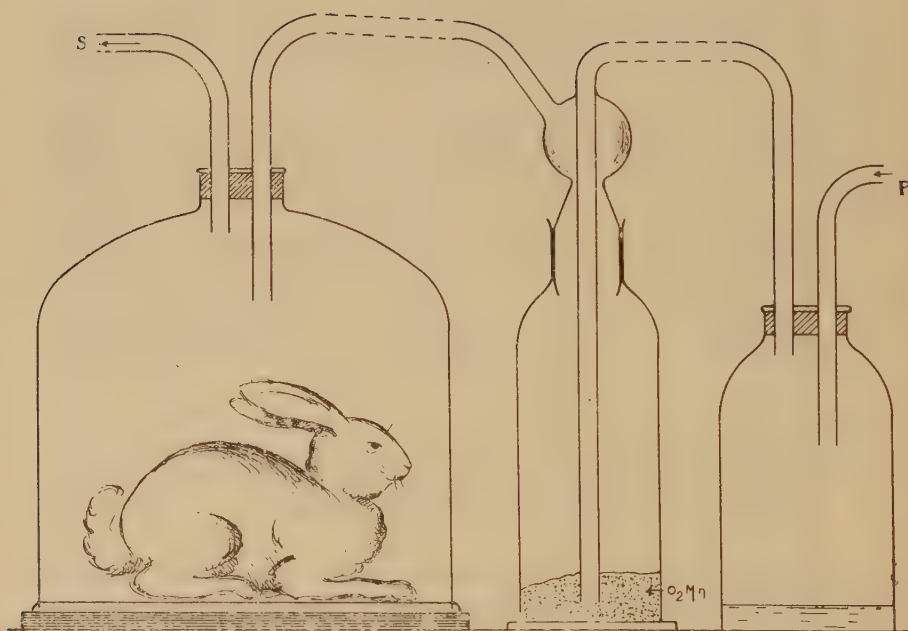


Fig. n° 2

Appareil d'empoussiérage des animaux au $O_2 Mn$

P = trompe soufflante

S = évacuation de l'air

de poussières et son extrémité descend de quelques centimètres dans la cloche ; l'autre, coupée au ras du caoutchouc, évacue à l'extérieur l'air chargé encore de quelques poussières. (Fig n° 2).

La trompe dont nous disposions était assez puissante pour fournir un courant d'air rapide, brassant énergiquement le bioxyde contenu dans le barboteur et provoquant l'entraînement d'une quantité importante de fines poussières de ce corps. La quantité de bioxyde de manganèse ainsi enlevée au barboteur était d'environ 2 à 4 g. par heure. La cloche était d'ailleurs remplie d'un léger nuage de poussière et très rapidement l'animal avait son pelage recouvert d'une couche abondante de bioxyde.

Pour éviter toute diffusion des poussières manganiques dans le laboratoire, l'adhérence de la cloche à la plaque rodée était réalisée par une légère couche de vaseline et par une bande de sparadrap appliquée extérieurement.

Le fait que les animaux avaient leurs pelages saturés de poussières manganiques les amenait à ingérer des quantités importantes de produit par léchage, même en dehors des périodes où ils étaient soumis à l'inhalation des poussières.

L'intoxication est donc mixte : par voie respiratoire et digestive mais, de ce fait même, se rapproche beaucoup des conditions des intoxications industrielles dans les usines où il n'est pas pris de précautions spéciales d'hygiène et de propreté.

Nous avons soumis à ce traitement quatre animaux : un cobaye et trois jeunes lapins. Les dimensions de la cloche ne nous permettant pas d'utiliser des lapins adultes.

LAPIN N° 11

Cet animal a été traité pendant 10 jours, cinq heures par jour, dans les conditions indiquées. Son poids est passé pendant cette période de 585 g. à 626 g. indiquant donc un accroissement notable.

Au bout de dix jours, l'animal a été sacrifié et le dosage du manganèse pratiqué dans les organes a donné les résultats suivants (tableau n° 16) :

TABLÉAU N° 16

LAPIN N° 11

Inhalation pendant 10 jours, cinq heures par jour,
de poussières de O_2Mn

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	20,3	0,092	0,453
Cœur.....	2,7	0,027	1,0
Reins.....	4,5	0,032	0,71
Poumons.....	2,8	0,065	2,4
Cerveau.....	6,5	0,059	0,90
Rate.....	0,2	0,0021	1,05
Muscles.....	10	0,038	0,38
Festicules.....	1,5	traces	traces
Os.....	5,4	0,035	1,2
Moëlle osseuse.....	1	0,012	0,64

LAPIN n° 12

Cet animal a été soumis pendant 25 jours, cinq heures par jour, à l'inhalation de poussières de bioxyde de manganèse. Son poids est passé de 320g. à 398 g., ce qui correspond à une croissance sensiblement normale.

A l'autopsie de l'animal, on constate des granulations noires dans le poumon et un foie légèrement en état de dégénérescence.

Le dosage du manganèse dans les principaux organes a donné les résultats mentionnés dans le tableau n° 17.

TABLEAU N° 17

LAPIN N° 12

Inhalation pendant 25 jours, cinq heures par jour.
de poussières de O_2Mn

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	10,2	0,114	1,11
Cœur.....	1,9	0,054	2,84
Reins.....	4	0,054	1,35
Poumons.....	2	0,076	3,80
Cerveau.....	4,7	0,032	0,68
Rate.....	0,1	traces	traces
Muscles.....	10	0,039	0,39
Testicules.....	0,8	traces	traces
Os.....	5	0,039	0,78
Moëlle osseuse.....	1,1	0,015	1,3

LAPIN N° 13

L'animal a été traité pendant deux mois, il a été soumis pendant presque toute cette période à des inhalations de 5 heures par jour de poussières de bioxyde de manganèse. Toutefois, nous avons interrompu volontairement ces inhalations pendant 10 jours, vers la fin du deuxième mois, pour étudier les modifications hématologiques provoquées par cet arrêt de l'intoxication.

Celle-ci a été reprise pendant la dernière semaine qui a précédé la mort de l'animal. Le poids de celui-ci était passé de 535 g. à 1.900 g. Nous avons arrêté l'expérience et sacrifié l'animal quand il est devenu trop gros pour être maintenu dans la cloche respiratoire. Le dosage du manganèse dans les organes a donné les résultats mentionnés au tableau n° 18.

TABLERU, N° 18

LAPIN N° 13

Inhalation pendant 2 mois, cinq heures par jour,
de poussières de O_2Mn

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	57,5	0,872	1,5
Cœur.....	6,2	0,19	3,06
Reins.....	11,5	0,35	3,04
Poumons.....	10,1	0,327	3,2
Cerveau.....	10	0,152	1,52
Rate.....	1,3	traces	traces
Muscles.....	34,1	0,23	0,67
Testicules.....	4	0,103	2,5
Os.....	8,5	0,147	1,7
Sang....	Globules..	17,6	0,032
	Serum.....	8,4	traces
Moëlle osseuse.....	0,6	0,065	10,8

COBAYE N° 14

Cet animal a été traité pendant un mois à raison de 7 heures par jour ; il recevait de plus du bioxyde de manganèse par voie buccale, sous forme de poudre mélangée à ses aliments. Il a été sacrifié alors que son poids était passé de 625 g. à 670 g. Les résultats du dosage du manganèse dans les organes sont rassemblés dans le tableau n° 19.

L'ensemble de ces expériences permet de faire les remarques suivantes :

a) En règle générale, la teneur des organes en manganèse augmente régulièrement avec la durée de l'intoxication.

b) La répartition du manganèse est voisine de ce que l'on observe dans les autres cas d'intoxication manganique. A signaler, comme il était à prévoir, une teneur élevée dans le poumon. Noter de plus la richesse en manganèse de la moelle osseuse, du cœur, des reins et du cerveau.

Le cobaye, qui avait subi une intoxication assez prolongée et très intense, possédait une teneur importante en manganèse de certains organes : cerveau, rate, surrénales dépassant celle du poumon et du foie. Cela tient sans doute au fait que l'animal a également absorbé le manganèse en quantité notable par voie digestive.

TABLEAU N° 19

COBAYE N° 14

Inhalation pendant 1 mois, 7 heures par jour,
de poussières de O_2Mn

Organes	Poids en gr. de la prise d'essai	Manganèse en mgr dans le prélèvement	Manganèse en mgr pour 100 gr. d'organe
Foie.....	23,5	0,517	2,2
Cœur.....	3,7	0,118	3,1
Reins.....	5	0,17	3,4
Poumons.....	8,55	0,11	1,2
Cerveau.....	2,8	0,14	5,0
Rate.....	1,2	0,048	4,0
Muscles.....	5	0,043	0,86
Vessie.....	6	0,084	1,4
Testicules.....	6	0,078	1,3
Surrénales.....	0,2	0,014	7,0
Os.....	1,2	0,048	4,0

CHAPITRE VII

RECHERCHES HEMATOLOGIQUES

CHAPITRE VII

RECHERCHES HEMATOLOGIQUES

Le sang, « milieu intérieur dans lequel vit l'organisme », subit, au cours des intoxications, des changements dans sa composition dont l'étude est fort intéressante pour le biologiste.

Ces modifications peuvent porter sur la partie liquide, le plasma, ou sur les éléments figurés, qui s'y trouvent en suspension.

Dans la plupart des cas, ce sont les altérations de ces éléments figurés, soit dans leur nombre, soit dans leurs formes ou dans leurs affinités pour les colorants, qui sont les plus nettes et les plus faciles à observer.

Le sang normal comporte sensiblement des volumes égaux de plasma et d'éléments figurés.

Les hématies constituent la partie de beaucoup la plus importante de ces éléments. On en compte normalement 5.000.000 par mm³. Ce sont des éléments discoïdes biconcaves de 7 μ . de diamètre et de 2 μ . d'épaisseur.

Chez l'individu normal, ces éléments ne sont pas nuciées et leur coloration par les colorants basiques ne fait pas apparaître de granulations.

Les leucocytes, ou globules blancs, existent dans le sang dans la proportion d'environ 1 leucocyte par 500 à 750 hématies.

Les leucocytes sont des organismes indépendants, susceptibles de quitter le sang, d'émigrer vers les tissus, ou d'augmenter dans le sang au moment de la digestion ou dans certains états pathologiques.

Leur rôle est assez complexe, mais, en nous rappelant qu'on les nomme également phagocytes, nous mentionnerons leur importance dans les phénomènes de défense de l'organisme pour lutter contre les infections et les intoxications.

Le sang normal de l'adulte sain renferme deux classes de leucocytes : les mononucléaires et les polynucléaires.

MONONUCLEAIRES

1° Les lymphocytes qui comprennent les petits et les moyens mononucléaires, constituant 20 à 25 p. 100 de la totalité des globules blancs.

2° Les grands lymphocytes ou grands mononucléaires, constituant 2 à 4 p. 100 de la totalité des globules blancs.

3° Les myélocytes neutrophiles, qui sont de gros mononucléaires dont le diamètre atteint 20 à 24 μ . Le noyau unique est volumineux et le protoplasma contient des granulations neutrophiles.

POLYNUCLEAIRES

1° Les leucocytes polynucléaires neutrophiles forment 65 p. 100 des globules blancs. Leur noyau est polymorphe et leur protoplasma rempli de petites granulations décelables par les colorants neutres.

2) Les leucocytes polynucléaires acidophiles ou éosinophiles, constituent 1 à 2 p. 100 des leucocytes. Leurs granulations sont colorées par l'éosine.

3) Enfin les leucocytes à granulations basophiles, constituent 0,5 p. 100 des globules blancs.

Chez l'individu normal, la formule leucocytaire est la suivante :
Leucocytes mononucléaires (grands, moyens, petits

lymphocytes)	20-25 p. 100
Leucocytes polynucléaires.....	60-67 p. 100
Leucocytes éosinophiles	2 p. 100

Pour la numération des globules sanguins, nous avons utilisé l'hématimètre de Malassez en employant comme mélangeur, le mélangeur Potain. Comme liquide de dilution nous avons employé pour les globules rouges, le liquide de Marciano, qui est un mélange de :

Sulfate de sodium, solution 5 p. 100.....	100 cm ³
Formol du commerce à 40 p. 100.....	1 cm ³

et pour les globules blancs une solution de :

Acide acétique	2 gr.
Bleu de méthylène.....	1 gr.
Eau distillée	100 cm ³

Les formules leucocytaires ont été déterminées par l'examen de deux lames colorées respectivement ;

1° Coloration par l'hématéine-éosine :

Eosine à l'eau.....	1 gr.
Orangé	1 gr.
Eau	200 gr.

Laver à l'eau, colorer ensuite progressivement en surveillant au microscope jusqu'à coloration suffisante des noyaux par la solution saturée d'hématéine. Laver à l'eau de source.

2° Coloration par le giemsa :

Solution de giemsa.....	X gouttes
Eau distillée	10 cm ³
Solution de carbonate de sodium au 1000°	X gouttes

Les examens hématologiques pratiqués sur des sujets soumis à l'intoxication manganique ont montré des modifications importantes des éléments figurés du sang.

On note, en effet, au début de l'intoxication une augmentation du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, suivie d'une anémie si l'action est prolongée.

SCHWARZ (70) est le premier qui ait attiré l'attention sur ces symptômes, ayant observé au cours de l'examen de 15 travailleurs du manganèse une polycythémie (globules rouges oscillant entre 8,9 et 4,9 millions par millimètre cube) et une légère augmentation correspondante de la valeur de l'hémoglobine (99 à 67 p. 100), suivie d'une anémie lorsque l'action du toxique était prolongée.

BAADER (2) a relevé également chez un docker une hyperglobulie du début avec anémie consécutive (août 1930 : 6,8 millions de globules rouges; novembre 1931 : 4,2 millions).

BUBAREN note une diminution du nombre des globules rouges et de la valeur de l'hémoglobine chez les travailleurs anciens.

FLINTZER (33), par contre, a signalé seulement une diminution de l'hémoglobine et GAYLE pas de modifications.

Il faut relever que DAVIS et HUEY (23) avaient remarqué également un chiffre élevé des globules rouges (5.640.000 dans un cas, 6.400.000 dans le second) et de la teneur en hémoglobine (85 p. 100, 90 p. 100) ainsi que des modifications du nombre des globules blancs (7.250-8.000). Mais toutes ces modifications avaient été attribuées par eux à l'oxyde de carbone dégagé des fours.

On a indiqué également de la lymphocytose allant de 33 p. 100 à 63 p. 100 (4 cas sur 12, FLINTZER), mais il faut tenir compte à cet égard de la lymphocytose normale, ce qui diminuerait la valeur de ce signe (HILPERT).

Chez un lapin (lapin n° 15) soumis à l'inhalation de bioxyde de manganèse, nous avons pratiqué une série d'examens hématologiques.

L'animal a été soumis, à partir du 5 avril, date où a eu lieu le premier examen hématologique, à des inhalations journalières d'une durée de 5 heures, de poussières de bioxyde de manganèse au moyen de l'appareil décrit plus haut.

Les tableaux n° 1 et n° 2 donnent les résultats des numérations globulaires et des formules leucocytaires.

a) NUMERATION GLOBULAIRE (tableau n°1). — Il faut souligner l'augmentation rapide du nombre des globules rouges dans les deux premières semaines de l'intoxication, en accord avec ce qui a été observé chez l'homme par plusieurs auteurs (SCHWARZ, BAADER), cités plus haut. Mais cette augmentation a été passagère et suivie d'une diminution quand l'intoxication s'est aggravée.

Le nombre de globules blancs présente une augmentation rapide et importante dans les premières semaines (hyperleucocytose).

TABLEAU N° 1

	5 Avril	12 Avril	30 Avril
Globules rouges en millions par mm ³ . .	3.820	5.640	4.800
Globules blancs en mille par mm ³	6.5	7.8	4,6

b) FORMULE LEUCOCYTAIRE (Tableau n° 2). . . Les modifications ont porté principalement sur les moyens mononucléaires et les polynucléaires neutrophiles.

Très rapidement le nombre des moyens mononucléaires diminue de 72 à 49, tandis que le nombre des polynucléaires neutrophiles passe de 20 à 44 (leucocytose).

L'examen hématologique pratiqué sur cet animal a donc confirmé les résultats donnés par divers auteurs. L'importance des modifications observées tant dans le nombre des éléments sanguins que dans leur pourcentage montre l'intérêt qu'il y a, au point de vue des intoxications chroniques, à surveiller de très près les altérations du sang, ainsi que l'a déjà conseillé M. R. FABRE (31) dans son traité « des altérations du sang dans les intoxications professionnelles. »

TABLEAU N° 2

	5 Avril	21 Avril	30 Avril
Mononucléaires moyens	72	61	49
Mononucléaires gros	5	6	6
Polynucléaires neutrophiles	20	31	44
Polynucléaires éosinophiles	1	2	1
Polynucléaires basophiles	2	0	0

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Nous avons dans notre travail étudié l'action de plusieurs dérivés du manganèse sur le lapin et le cobaye.

Dans ce but, nous avons tout d'abord mis au point une technique de dosage du manganèse dans les produits biologiques. Cette technique nous a permis de doser avec précision quelques millièmes de milligrammes de manganèse dans les résidus de la destruction nitro-sulfo-perchlorique des organes d'animaux en expérience.

Grâce à cette méthode de dosage, nous avons pu étudier la localisation du manganèse dans les organes des lapins traités. Nos résultats nous permettent les remarques suivantes :

a) Les sels solubles de manganèse, absorbés à faibles doses, par voie buccale, ne paraissent pas toxiques. Un lapin a pu absorber pendant plusieurs mois du sulfate de manganèse sans être incommodé et sans que la teneur en manganèse de ses organes soit notable.

A hautes doses par voie buccale ou par injections sous-cutanées, les sels solubles provoquent des accidents mortels. Le manganèse se retrouve alors principalement dans le foie, les reins, etc... Mais il faut signaler la teneur très élevée de la bile, de la rate, des surrénales, de la moelle osseuse. Le cerveau, au contraire, est relativement pauvre en toxique.

b) Le bioxyde de manganèse absorbé par la voie digestive provoque l'accumulation du manganèse dans le foie, le rein, la peau et les poils. Il y a lieu de noter qu'après une absorption prolongée on trouve toujours une quantité élevée de manganèse dans le cerveau. Cet organe est d'autant plus riche en manganèse que l'intoxication a été de plus longue durée, alors que la teneur des autres organes varie peu.

Une élimination importante de manganèse se fait par la bile, dont la concentration en ce métal est souvent considérable.

Enfin, nous avons trouvé une teneur notable en manganèse d'organes tels que les testicules, les surrénales et surtout la moelle osseuse.

L'absorption de bioxyde de manganèse par une femelle nous a permis de déceler le passage du métal, en quantité non négligeable dans les fœtus.

c) Le bioxyde de manganèse absorbé simultanément par voie respiratoire et digestive possède une localisation voisine de celle observée dans l'absorption buccale. Le poumon présente naturellement une teneur élevée mais il existe de plus une localisation marquée dans le foie, le rein et le cœur. Le cerveau cette fois encore présente une teneur d'autant plus élevée que le traitement a été plus long. Enfin la rate, les surrénales et principalement la moelle osseuse sont très riches en manganèse.

d) Nous avons étudié l'action du permanganate de potassium injecté au lapin. En dehors d'une action caustique locale le produit amène une répartition assez particulière atteignant le foie, les reins et le cerveau mais surtout les surrénales.

Nos dosages ont donc, en général, vérifié les faits déjà connus sur la localisation du métal dans l'intoxication manganique mais ils ont de plus montré l'importance de la teneur en manganèse de divers petits organes, rate, surrénales et principalement la moelle osseuse. Ce dernier fait peut expliquer en partie l'importance des altérations hématologiques observées dans les intoxications manganiques.

La teneur élevée en manganèse du cerveau après un traitement suffisamment prolongé paraît conditionner les accidents nerveux constamment signalés dans l'intoxication manganique.

Vu :

Paris le 1^{er} Décembre 1937

Le Doyen de la Faculté

PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BAADER E.-W. — « Ein Personentod durch le manganèse dans les fabriques de piles » *Arch. Gewerbepathol.* 1932, t. 4, p. 101-116.
- (2) BAADER E.-W. — « Manganismus eines Trimmers » *Ztrbl. f. Gew. Hyg. u. Unfallverh.* 1932, t. 19, p. 1-3.
- (3) BALAZS J. — « Kaliumpermanganatvergiftungen » (*Samml. v. Vergift.* 1932, t. 3, p. 265-272).
- (4) BECHAMP. — « *Annales Hygiène* », 1860, t. 13, p. 212.
- (5) BEINTKER.-E. — « Manganeinwirkung beidem elektrischen Lichtbogenschweissen » (*Ztrbl. f. Gewerbehyg. u. Unfallvert.* 1932, t. 9, p. 207-214.
- (6) BERTRAND G. — « Recherches et dosages de petites quantités de manganèse en particulier dans les substances organiques » *Bull. Sc. Pharmacol.* 1911, t. 18, p. 193).
- (7) BERTRAND G. et MEDIGRICEANU F. — « Sur la fixation temporaire et le mode d'élimination du manganèse chez le lapin ». *C. R. Ac. Sc.*, 1912, t. 155, p. 1556).
- (8) BERTRAND G. et MEDIGRICEANU F. — *Bull. Soc. Chim. F.* », 1912, t. 11, p. 679.
- (9) BEYER A. et GERBIS H. — *Jahresberichte über die Tätigkeit des preussischen gewerbemedizinäræte während des Kalenderjahres*, 1926, p. 85; 1928, p. 132; 1929, p. 151; 1931, p. 176.
- (10) BONNEWYN. — *Journ. Pharm. et Chimie*, 1855, t. 27, p. 284.
- (11) BRARD D. — « Contribution à l'étude toxicologique du chrome », Thèse Doctorat en Pharmacie, 1934 (Hermann et Cie, Editeurs, 6, rue de la Sorbonne, Paris).
- (12) BRUNER A. — *Bull. Soc. Chim. France*, 1874, t. 21, p. 278.
- (13) CAMPANI A. — *Gaz. Chim. Ital.*, 1876, p. 464.

- (14) CASAMAJOR L. — « An Unusual Form of Mineral poisoning affecting the Nervous System. Manganèse? ». Trans. of the XV Intern. Congr. Hyg. and Demogr. 1912, vol. III, part. II, Proc. of Sect. IV (Hygiène of Occupations), 1913, p. 574-581.
- (15) CASAMAJOR L. — « Id. » Journ. of the Amer. Med. Ass., 1913, t. 60, p. 646-649.
- (16) CHARLES J.-R. — « Three Cases of Manganese Poisoning ». Journ. of Neurol and Psycho-Pathology, 1922, t. 3, p. 262-268.
- (17) CHERAMY P., LEMOS A. — « Sur le dosage de petites quantités de manganèse dans les produits biologiques », Journ. Pharm et Chimie, 1937, t 25, 8° s., p. 17.
- (18) CHMALADZE A. — « Die physikalisch-chemischen Arbeitsbedingungen Manganbergwerk in Tschiatouri », Gigiena, Bezopasni, Patol, Trouda, 1929, t. 7, p. 89-91.
- (19) CHOP A. . . « Ueber chronische Manganvergiftung » .Inaugural Dissert-Iena, 1914, p. 26.
- (20) COCHARD, JACQUIER J., BALGAIRIES E. — « Un cas de parkinsonisme manganique », l'Echo Médical du Nord, 1936, t. 6, p. 69-71.
- (21) COHEN G. — « Zur klinik und Pathogenie der chronischen Manganvergiftung ». Gesells. d. Neurol. u. Psychiatrie Gross.-Hamburgs. Sitz. 1928, t. 14. Ztrbl. f. die ges. Neurol. u. psychiatrie, 1928, t. 50, p. 155-156.
- (22) COUPER J. — « On the effects of black oxyde of manganese when inhaled into the Lungs », Brit. Annals of Medecine Pharmacy vital statistics and general sciences, 1837, t. 1, p. 41-42 (Analysé in : Journal de Chimie Médicale, de Pharmacie et de Toxicologie 1837, t. 3, série 2, p. 223. . . Revue Médicale Française et Etrangère, 1837, t. 2, p. 267. — Büchner Repertorium der Pharmacie, 1837, p. 258.
- (23) DAVIS G.-H. et HUEY W.-B. — « Chronic Manganese Poisoning ». Journ. of Ind. Hyg, 1921, t. 3, p. 231-238.
- (24) DHERS V. — « L'Intoxication professionnelle par les composés du manganèse », Médecine du Travail, 1934, 6° année, n° 2, p. 63-94 ; n° 3, p. 147-194.

- (25) DIEZ A. — « Ueber chronische Manganvergiftung ». I. Naug Dissert-Gretsch Iena, 1922, p. 33.
- (26) EDSALL D.-L. et DRINKER C.-K. — « The Clinical Aspects of Chronic Manganese Poisoning », Sir William Osler Anniversary, t. **9**, p. 138.
- (27) EMBDEN H. — « Zur kenntniss des Metallischen Nerven- gifte Ueber die chronische Manganvergiftung der Braunstein- Deut Med. Woch, 1901, t. **27**, p. 795-796.
- (28) EMBDEN H. — Ueber eine Nervenkrankheit nach Mangan- vergiftung ». VII Versamme mittel deutscher psychiaten und Neurologen, 1901, OKt, Münch, Med. Woch, 1901, t. XLVIII, p. 1852-1853.— « Ueber die chronische Manganvergiftung der Branysteinmüller ». Neurol. Ztrbl., 1901, t. **20**, p. 1067-1068.
- (29) EMBDEN H. — Ein neuer Fall von Manganvergiftung, mit manganstottern bei einem. Braunsteinmüller ». Aeztl. Ver., Hamburg, Sitz., 1922, t. **3**. — Deut Med. Woch, 1922, t. **XLVIII**, p. 472.
- (30) ERNYER ED. — Journ. Pharm. et Chimie, 1908, t. **27**, p. 81.
- (31) FABRE R. — « Altérations du sang dans les intoxications pro- fessionnelles » (1935, Ed. Hermann et Cie, 6, rue de la Sor- bonne, Paris.
- (32) FINDLAY G.-M. — « The Experimental production of biliary cirrhosis, by salts of manganese ». Brit. Journ., Exp. Pathol., 1924, t. **5**, p. 92.
- (33) FLINTZER H. — « Ueber gewerbliche Manganvergiftung ». Arch. Psychiatrie u. Nervenkrkh, 1931, t. **XCIII**, p. 84-115.
- (34) FREISE F.-W. — « Berufskrankheiten von Manganerzber- glenten und Verladern Beobachtungen aus Brasilienische Be- trieben ». Arch. Gewerbe Pathologie und. Gewerbe Hygiene, 1932, t. **4**, p. 1-13.
- (35) FRIEDEL. . . « Manganvergiftung in Braunstein mühlen und Gesundheitspolizeiliche Massregeln zu ihrer. Verhütung ». Ztschr. f. Med. Beamte u, Krankenhausærzte, 1903, t. **16**, p. 614.
- (36) FRIEDEL. — « Ueber Mangantoxikosen ». Mediz. Naturwis- senschaftl. Gesells Sitz., 1909, t. **21**.

- Deut. Med. Woch., 1909, t. **XXXV**, p. 1292.
- Münch. Med. Woch., 1909, t. **LVI**, p. 681.
- (37) GALLEGÓ D. — « Intoxication chronique professionnelle par le manganèse ». Revista de Sanidad e Higiene Publica, 1934, t. **9**, p. 270.
- (38) GAYLE R.-F. — « Manganese Poisoning and its effect on central nervous-system ». Journ. of the Am. Med. Ass., 1925, t. **85**, p. 2008-2013.
- (39) GIFTWIRKUNGEN vom METALLSTAUB und METALDAMPFEN. — « Mangan ». Deut. Med. Woch., 1904, t. **XXX**, p. 558.
- (40) GLENARD. — Gaz. Méd. de Lyon, 1854, t. **6**, p. 263.
- (41) GRUNSTEIN M. et POPOWA N. — « Experimentelle Manganvergiftung ». Arch. f. Psychiat. u. Nervenkrkh., 1929, t. **LXXXVII**, p. 742-747.
- (42) HAUCK K. — « Manganismus », « Vortrag gehalten am XIV Internationalen Kongresse. für Hygiene und Demographie in Berlin », 1907, t. **14**, p. 337 ; Ztschr. f. Gew. Hyg., 1907, t. **XIV**, p. 449-451.
- (43) HENDRYCH F. et KLIMESCH K. — « Gibt es eine chronische Eisenvergiftung ? Zugleich ein Beitrag zur Experimentellem chronischen Manganvergiftung ». Naunyn. Schmiedebergs. Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1935, p. 178-188.
- (44) HILPERT. — Ueber Manganvergiftung ». Med. Ges. Zu. Iena. Sitz. 1929, t. **26**, p. 188 ; Münch. Med. Woch., 1929, t. **LXXXVI**, p. 1359.
- (45) HILPERT. — « Manganvergiftung., chronische gewerbliche. ». Führer. Samml. v. Vergiftungsfällen., 1930, t. **1**, p. 1-6.
- (46) HILPERT. — Die chronische Manganvergiftung ». Die Med. Welt, 1933, t. **7**, p. 522-526.
- (47) Von JAKSCH. — « Manganintoxikation ». Ver. Deutsch. Aerzte. in Prag. Sitz. 1901, t. **8** ; Prager. Med. Woch. 1901, t. **XXVI**, p. 122 ; Münch. Med. Woch., 1901, t. **XLVIII**, p. 612.
- (48) Von JAKSCH. — « Chronische Mangantoxikose » Ver. Deutscher. Aerzte. in Prag. Sitz. 1904, t. **29** ; Münch. Med. Woch., 1904, t. **LI**, p. 541.

- (49) Von JAKSCH. — « Manganvergiftung », Wissenschaftl. Gesell. Deutschen Aerzte in Bohmen XVII Wissenschaftl. Sitz, 1906, t. **LI**.
- (50) Von JAKSCH. — Ueber Mangantoxikosen und Manganophobie », Kongr. f. innere Med. Wiesbaden, 1907, Verhände 24, p. 99 ; Münch. Med. Woch., 1907, t. **LIV**, p. 969.
- (51) JUDE A. — « Contribution à l'étude des intoxications chroniques par le manganèse », Thèse Doctorat en Médecine (Paris), 1934 (Editeur Vigne, Paris).
- (52) KAHANE E. — « La réaction colorée du manganèse avec la formaldoxime ». Ann. Chim. Anal., 1935, p. 17.
- (53) KAHANE E. — « L'action de l'acide perchlorique sur les matières organiques » (Hermann Edit., Paris, 1934, t. **2**, p. 102.
- (54) KOHN-ABREST et LYON-CAEN. — Cités par Jude A., « Contribution à l'étude des intoxications chroniques par le manganèse », Thèse Doctorat en Médecine, Paris, 1934, p. 48.
- (55) KORENMAN. — Microchemie, 1934, t. **15**, p. 289.
- (56) LECLERCQ J. — « Le diagnostic des intoxications professionnelles par le manganèse ». Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg., 1934, t. **5**, p. 337-344.
- (57) LEROY A. — « Dosage des petites quantités de manganèse ». Soc. Chim. France, 1936, t. **3**, p. 1125.
- (58) MACCORD C.-P. — « Manganese as a Poison ». Journ. Am. Med. Ass., 1921, t. **LXXVI**, p. 867.
- (59) MAUMENE E. — C. R. Ac. Sc., 1884, t. **98**, p. 1416.
- (60) MELLA H. — « The Experimental production of Basal Ganglion Symptomatology in Macacus Phesus ». Transaction of the Am. Neurological Ass., 1923, t. **49**, Mai ; Arch. of Neurol. and Psychiatry, 1924, t. **11**, p. 405-417.
- (61) MOSHEIM D. — « Manganvergiftung bei Arbeitern aus der Mangan verarbeitenden industrie (Parkinsonähnliche Erkrankungen). Klin-Woch, 1932, t. **11**, p. 1989-1990.
- (62) PALMIERI V. — « Akute töedliche kaliumpermanganatvergiftung ». Sammlg. v. Vergiftungsf., 1934, t. **5**, p. 37-42.
- (63) PICHARD P. — C. R. Ac. Sc., 1898, t. **126**, p. 550. ..
- (64) POLLACCI. — Rivista Scientia, 1870, t. **2**, p. 75.

- (65) POLICARD A. — « Etude par la méthode histospectrographique de la fixation du manganèse dans l'intoxication chronique expérimentale par le bioxyde de manganèse ». C. R. Soc. Biol., 1935, **120**, p. 364.
- (66) RICHE A. — Journ. Pharm. Chimie, 1878, t. **27**, p. 538.
- (67) ROTH. — Kompendium der Gewerbekrankheiten. R. Schœtz, Berlin, 1904, p. 78-82.
- (68) SALMON et PLANQUE. — « Intoxication par les minerais de manganèse ». Ann. d'Hyg. Publ. Ind. et Soc., 1933, p. 196-200.
- (69) SCHLAGDENHAUFFEN M. — Journ. Pharm. et Chimie, 1884, t. **9**, 5^e s., p. 337.
- (70) SCHWARZ L. — Kurze Mitteilung ueber Blutuntersuchungen an Manganarbeitern ». Ztrbl. f. Gew. Hyg., 1925, t. **2**, p. 16
- (71) SCHWARZ L. et PAGELS J. — « Versuche zur Frühdiagnose der gewerbliche Manganvergiftung », Arch. f. Hyg., 1923, t. **XCII**, p. 77-84.
- (72) SEELERT. — « Ein Fall von chronischer Manganvergiftung ». Psychiatrische Verein zu Berlin, 1913, t. **8**, Mars. Neurol. Centrbl., 1913, t. **XXXII**, p. 474 ; Monatschr. f. Psych. u. Neurol., 1913, t. **XXXIV**, p. 82-93.
- (73) SEIFFER H. — « Manganvergiftung ». Berl. Ges. f. Psych. u. Nervenkrkh., 1903, t. **14** ; Klin Woch., 1903, t. **XLI**, p. 371 ; Neurol. Zentrbl., 1904, t. **1**, p. 29.
- (74) Von SIEGMUND. — « Kaliumpermanganatvergiftung. mit Todeserfolg ». Samml. von. Vergiftungsfällen. 1936, p. 691.
- (75) STARKENSTEIN. — « Sur les analyses expérimentales des intoxications chroniques ». Klin. Wschr., 1932, p. 1697.
- (76) STEFANESCO V. — « Contribution à l'étude de la toxicologie de l'or ». Thèse de Doctorat en Pharmacie de Paris, 1933 (Editeur, Hermann, Paris).
- (77) TRAVERS A. — « Etude de la réduction de $MnO_4 H$ par l'acide arsénieux et du mécanisme de l'oxydation des sels manganoux en $MnO_4 H$ ». Bull. Soc. Chim., 1925, t. **37-38**, n° 3, p. 456-471
- (78) TREADWELL D.-W. — Manuel de Chimie Analytique, 1932.
- (79) UEBER. — « Vergiftung durch Braunsteinstaub ». Soz. Praxis, 1903, t. **13**, p. 205.

- (80) WAGENER. — « Gewerbliche Manganvergiftungen und gesundheitspolizeiliche massregeln zu ihrer verhütung ». Vierteljahresschrift. f. gerichtl. hed. und. offentlig. Sanitätswesen Dritte. Folge., 1904, t. **27**, p. 354-373.
- (81) WILSON G. — « Report of a case of Manganese Poisoning with symptom suggestive of Bilateral tenticular involvement ». Philadelphia Neurolog. Society. Meet. 1922, April 28. — Arch. Neurology and Psychiatry, 1922, t. **8**, p. 332-335.
- (82) WURZER. — Cité par Dr Hannon. Gaz. Méd. de Strasbourg, 1849, t. **9**, p. 178.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — Généralités sur le manganèse et ses composés. — Emplois industriels.....	19
CHAPITRE II. — Historique de la toxicologie du manganèse — Hygiène industrielle et législation	29
CHAPITRE III. — Méthode de dosage du manganèse. — Destruction de la matière organique.....	43
CHAPITRE IV. — Technique proposée pour le dosage du manganèse dans les produits biologiques....	57
CHAPITRE V. — Application de la technique au dosage du manganèse dans le sang et dans divers organes d'animaux normaux.....	69
CHAPITRE VI. — Expérimentation sur les animaux.....	77
CHAPITRE VII. — Recherches Hématologiques.....	109
CONCLUSIONS	117
BIBLIOGRAPHIE	121

